

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年5月31日 (31.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/38295 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 271/08, 271/12, 271/16, 271/20, 271/22, 271/28, 275/20, 275/42, 311/53, 323/43, C07D 213/53, 213/75, 231/56, 233/61, 233/64, 241/20, 257/06, 277/46, 285/12, 295/12, A61K 31/17, 31/27, 31/41, 31/416, 31/4164, 31/426, 31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4965, 31/5375, A61P 3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08229

(22) 国際出願日: 2000年11月22日 (22.11.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/33215
1999年11月24日 (24.11.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP). 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER) [JP/JP]; 〒229-0012 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小堀武夫 (KOBORI, Takeo) [JP/JP]; 〒270-1600 千葉県印旛郡印旛村美瀬1-8-7 Chiba (JP). 杉本貴久男 (SUGIMOTO, Kikuo) [JP/JP]; 〒199-0201 神奈川県津久井郡藤野町佐野川 1780 Kanagawa (JP). 合田賢一 (GODA, Kenichi) [JP/JP]; 〒561-0823 大阪府豊中市神州町2-55 2F Osaka (JP). 田口 稔 (TAGUCHI, Minoru) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社特許部 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AU, CA, CN, KR, US.

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

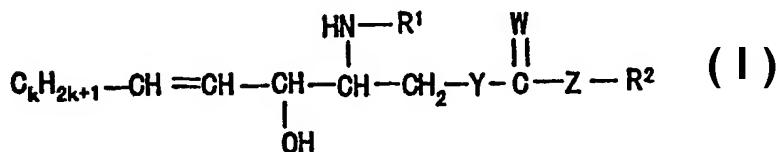
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: SPHINGOSINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: スフィンゴシン誘導体

WO 01/38295 A1



is oxygen or sulfur; and k is an integer of 1 to 20. The derivatives and the salts are useful as preventive or therapeutic drugs for cerebrovascular disorders such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction; head injuries; senile dementia; degenerative diseases of cranial nerve such as Alzheimer disease and Parkinson disease; diabetes; obesity; arteriosclerosis; inflammatory diseases; immunologic diseases; cancers; kidney diseases; and heart diseases.

(57) Abstract: Sphingosine derivatives represented by general formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ and R² are each hydrogen or the like; Z is NR⁷ (wherein R⁷ is hydrogen or the like); Y is oxygen or NR⁸ (wherein R⁸ is hydrogen or the like); W

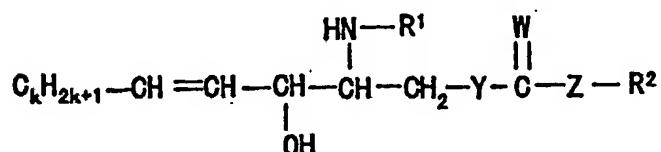
(57) Abstract: Sphingosine derivatives represented by general formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹ and R² are each hydrogen or the like; Z is NR⁷ (wherein R⁷ is hydrogen or the like); Y is oxygen or NR⁸ (wherein R⁸ is hydrogen or the like); W

[続葉有]



(57) 要約:

式



[式中、 R^1 、 R^2 は水素原子等であり、 Z は N R^7 （ R^7 は水素原子等である。）であり、 Y は酸素原子又は N R^8 （ R^8 は水素原子等である。）であり、 W は酸素原子又は硫黄原子であり、 k は1～20の整数である。]で表されるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

本発明の化合物は脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防薬、治療薬として使用できる。

明細書

スフィンゴシン誘導体

技術分野

本発明は、中性スフィンゴミエリナーゼを阻害することにより各種医薬として有用な新規スフィンゴシン誘導体に関する。

背景技術

スフィンゴミエリナーゼは主に細胞膜に存在するスフィンゴ脂質の一つであるスフィンゴミエリンを基質として、セラミドとホスホコリンに分解する酵素であり、その活性発現の至適 pH から酸性タイプと中性タイプとに大別される。酸性タイプがリソゾームに局在するのに対し、中性タイプは細胞膜あるいは細胞質に存在するが、両タイプ共にスフィンゴミエリンの代謝によるセラミドの生成に関与していると考えられている。

スフィンゴミエリナーゼにより生成されるセラミドは脂質セカンドメッセンジャーとしてアポトーシス、細胞増殖、分化等の種々の細胞機能において重要な役割を果たしており、この代謝産生経路はスフィンゴミエリン経路と呼ばれている。

スフィンゴミエリナーゼは虚血、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃、抗癌剤あるいは放射線等の各種ストレスにより活性化されることから、これらの化学的・物理的ストレスがその発症・進展の原因である各種病態にスフィンゴミエリン経路が関与していることが考えられる。例えば、脳虚血時にはスフィンゴミエリン経路が活性化されるが、脳神経細胞へのスフィンゴミエリナーゼあるいはセラミドの添加はアポトーシスによる細胞死を引き起こす。また、脳虚血時には TNF- α や IL-1 β の産生が亢進し、神経細胞死が誘発されるが、TNF- α の可溶化受容体や IL-1 β の受容体拮抗剤は虚血による神経細胞死を抑制する。

上記脳血管障害以外にも頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン氏病等の脳神経変性疾患に広く TNF- α や IL-1 β の産生亢進が関与している。

非インスリン依存性糖尿病及び肥満では脂肪細胞でのTNF- α の産生が亢進し、インスリン抵抗性が誘導されるが、これにはTNF- α によるスフィンゴミエリン経路の活性化が関与している。また、IL-1 β はインスリン依存性糖尿病の発症に関与するが、セラミドはIL-1 β と同様の作用を発現する。

TNF- α 及びIL-1 β は動脈硬化の発症・進展の過程にも関与する。すなわち、TNF- α 及びIL-1 β は血管内皮細胞において接着因子のICAM-1を発現させ、単球の血管内皮細胞への接着や内皮下への遊走を促進する。更に、TNF- α はスフィンゴミエリン経路の活性化を介して血管内皮細胞のアポトーシスを引き起こす。また、スフィンゴミエリン経路の活性化は血管平滑筋でのLDL凝集を促進し病変を形成すると共に、血管平滑筋のアポトーシスを介してplaquesを不安定化させる。

炎症免疫系細胞でのセラミドの生理活性は非常に多彩であり、T細胞及びB細胞の分化・活性化、各種サイトカイン産生、アポトーシスの誘導、炎症性プロスタグランジンの産生等を介して各種炎症性疾患及び免疫性疾患の発症・進展に深く関与している。また、スフィンゴミエリン経路の活性化にはTNF- α やIL-1 β をはじめ非常に多くの化学的・物理的ストレスが関与することから、これらの病態には多くの細胞系及びシグナル経路が互いに複雑にクロストークしているものと考えられる。

以上のことから、スフィンゴミエリナーゼに対する特異的な阻害剤は、脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防薬、治療薬として使用できる。

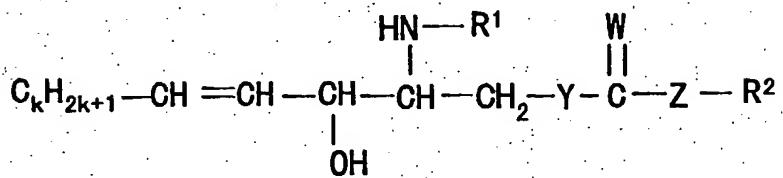
スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有するスフィンゴシン誘導体として3-O-アルキルスフィンゴミエリンが報告されているが（Mark D.Lister,et al.,Biochimica et Biophysica Acta,1995,1256,25）、本発明の化合物と化学構造が異なる。

発明の開示

本発明は、スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有する新規な化合物を提供する

ことを目的として、銳意研究を進めた結果、ある種のスフィンゴシン誘導体が中性スフィンゴミエリナーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式（I）



[式中、R¹は水素原子、C₂₋₂₀アルカノイル基、ベンゾイル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ基」で置換されたベンゾイル基、C₄₋₈シクロアルキルカルボニル基、C₂₋₂₀アルコキシカルボニル基、式—CO₂(R³)₂NHR⁴（式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基であり、R⁴は水素原子又はC₂₋₅アルコキシカルボニル基である。）で示される基又は式—CO₂R³（式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基である。）で示される基であり、R²は水素原子、C₁₋₈アルキル基、式—(CH₂)_nR⁵（式中、R⁵は水酸基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニル基、カルバモイルオキシ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基、フェニル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ

基」で置換されたフェニル基、ピリジル基、C₁₋₅アルコキシ基で置換されたピリジル基、ピラジル基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルホニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、キノリル基又は1H-インダゾリル基であり、nは0～5の整数である。)で示される基又は式-SO_mR⁶ (式中、R⁶はフェニル基又は「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ基」で置換されたフェニル基であり、mは0、1又は2である。)で示される基であり、ZはNR⁷ (ここで、R⁷は水素原子、水酸基又はC₁₋₅アルキル基である。)であり、Yは酸素原子又はNR⁸ (R⁸は水素原子、水酸基又はC₁₋₅アルキル基である。)であり、Wは酸素原子又は硫黄原子であり、kは1～20の整数である。]で表わされるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

本発明において、C₂₋₂₀アルカノイル基とは炭素原子数2～20の直鎖又は分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロパノイル基、イソプロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ミリスチリル基、ステアリル基などを挙げることができる。

C₂₋₅アルカノイル基とは前記のうち炭素原子数が2～5のものを意味する。

C₄₋₈シクロアルキルカルボニル基とは炭素原子数4～8のシクロアルキルカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基などを挙げることができる。

C₂₋₅アルコキシカルボニル基とは炭素原子数2～5の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブロキシカル

ボニル基などを挙げることができる。

C_{1-20} アルキル基とは炭素原子数1～20の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、トリデシル基、ノナデシル基などを挙げることができる。

C_{1-8} アルキル基とは前記のうち炭素原子数1～8のものを意味し、 C_{1-5} アルキル基とは前記のうち炭素原子数1～5のものを意味する。

C_{1-5} アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{1-5} アルキル基で置換されていることを意味し、3個置換されているとは4級塩であることを意味する。

C_{2-5} アルカノイルアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{2-5} アルカノイル基の1個で置換されていることを意味し、例えばアセチルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基などを挙げることができる。

C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{2-5} アルコキシカルボニル基の1個で置換されていることを意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基などを挙げることができる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

ハロゲン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基とは前記ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばトリフルオロメチル基などを挙げることができる。

C_{1-5} アルコキシ基とは炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ヘプトキシ基などを挙げることができる。

C_{1-5} アルキルチオ基とは炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基などを挙げることができる。

水酸基の保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、ベンジルジメチルシリル基等の三置換シリル基；テトラヒドロピラニルオキシ基、メトキシメチル基等のアセタール型保護基などを挙げることができる。

なお、一つの一般式中に複数の同一記号で表される置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なっていても良い。

薬学的に許容される塩類とは、酸あるいはアルカリ付加塩を示す。この場合使用する酸又はアルカリに特に制限はないが、酸としては塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸などを挙げることができ、アルカリとしてはナトリウム、カリウム等の金属イオン、アルキルアンモニウムなどのアンモニウムイオンなどを挙げることができる。

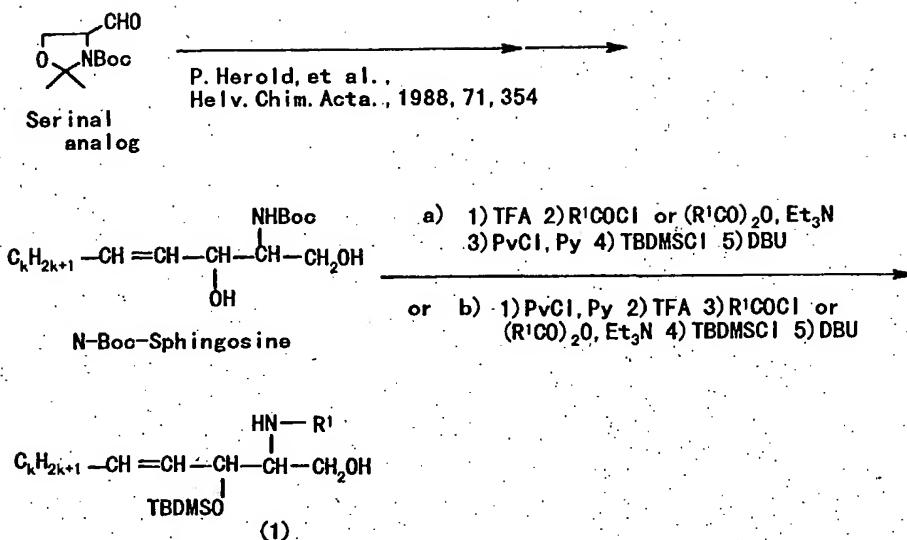
本発明の化合物は単一の光学活性体であっても、あるいは立体異性体の混合物であってもよい。

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

以下、本明細書中では、Bocは*tert*-ブキシカルボニル基、TFAはトリフルオロ酢酸、Pvはピバロイル基、DBUは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、TCFはクロロギ酸トリクロロメチル、TBDMSは*tert*-ブチルジメチルシリル基、WSC·HClは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、HOEtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、それぞれ表わすことがある。

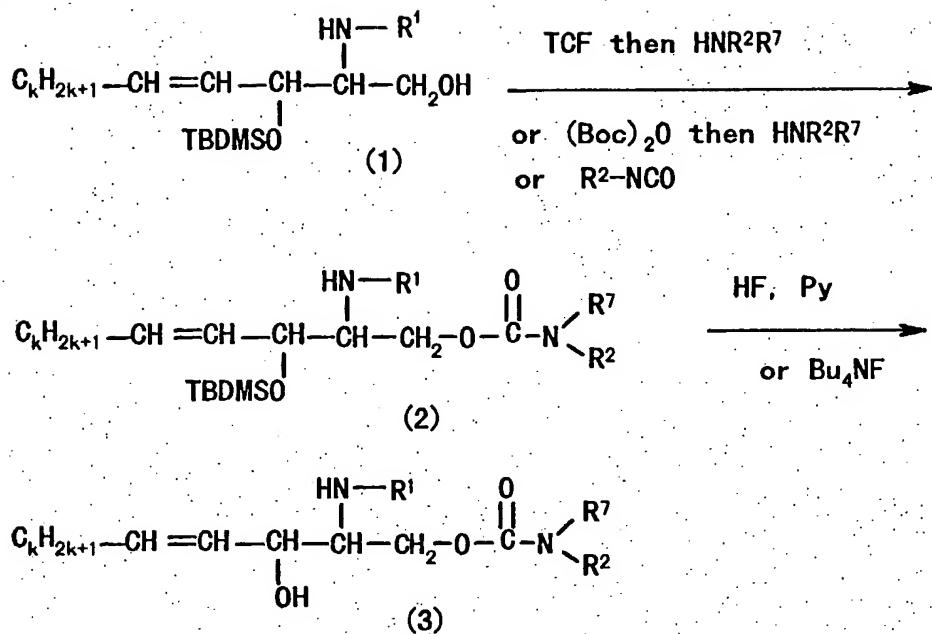
まず、合成原料であるN-Boc-スフィンゴシンは、P.Heroldらの方法 (Helv.Chim.Acta., 1988, 71, 354) に従いセリナールより合成し、次いで式1に示した方法により、中間化合物(1)を合成することができる。

式 1



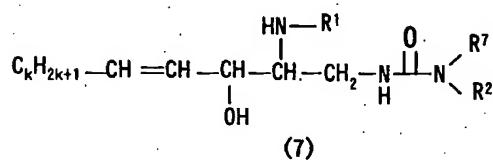
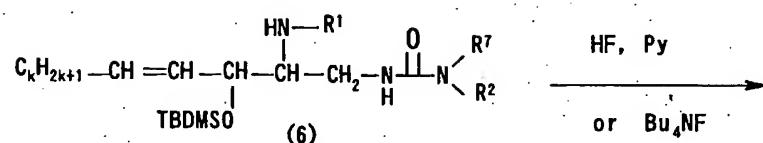
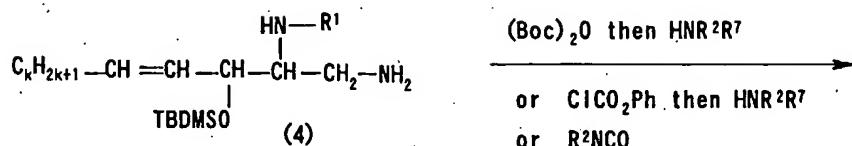
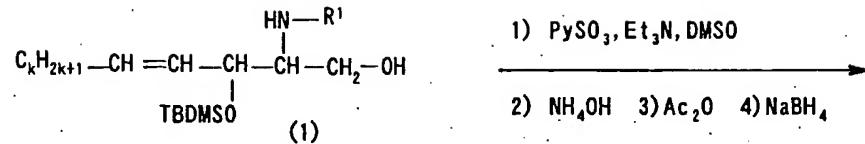
一般式 (I) の化合物において、Y 及び W が酸素原子であり Z が NR^7 である化合物(3)は、式 2 に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(1)を、塩基存在下クロロギ酸トリクロロメチルあるいは二炭酸ジ-tert-ブチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより、化合物(2)を得ることができる。また、中間体(1)を対応するイソシアネートと反応させることにより、化合物(2)を得ることもできる。更に、化合物(2)をフッ化水素酸あるいはフッ化テトラブチルアンモニウムにより脱シリル化することにより化合物(3)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式2



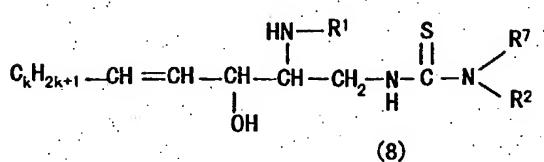
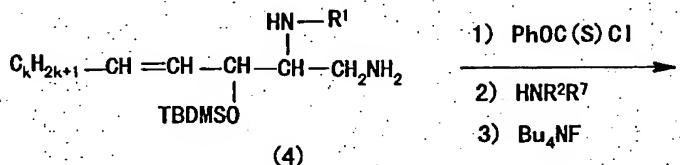
一般式(1)の化合物において、YがNHでありWが酸素原子でありZがN R⁷である化合物(7)は、式4に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(1)を、ジメチルスルホキシド中、三酸化硫黄ピリジン錯体及びトリエチルアミンで酸化しアルデヒド体とした後、ヒドロキシリルアミン及び無水酢酸と順次反応させ、生成したアセトキシイミン体を水素化ホウ素ナトリウムにより還元しアミン化合物(4)へ変換した。なお、式3においては水酸基の保護基としてTBDSを用いた例を示しているが、前述の他の保護基を用いることにより、あるいは慣用の条件で脱保護することにより、他のアミン化合物を製造することができる。次いで化合物(4)を、クロロギ酸フェニルあるいは二炭酸ジ-tert-ブチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより、化合物(6)を得ることができる。また、化合物(4)を対応するイソシアネートと反応させることにより、化合物(6)を得ることもできる。更に、化合物(6)を脱シリル化することにより化合物(7)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式4



一般式 (I) の化合物において、YがNHでありWが硫黄原子でありZがN R⁷である化合物(8)は、式5に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(4)を、クロロチオノギ酸フェニルと反応後、対応するアミン化合物と反応させるか、あるいは対応するイソチオシアネートと反応させ、更に脱シリル化することにより化合物(8)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

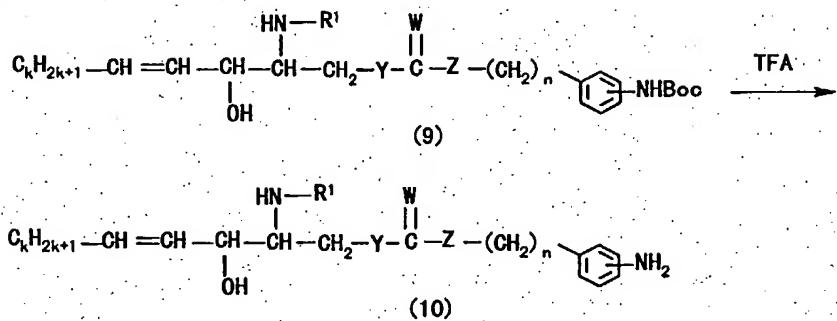
式5



一般式 (I) の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵ (R⁵はアミノ基又はC

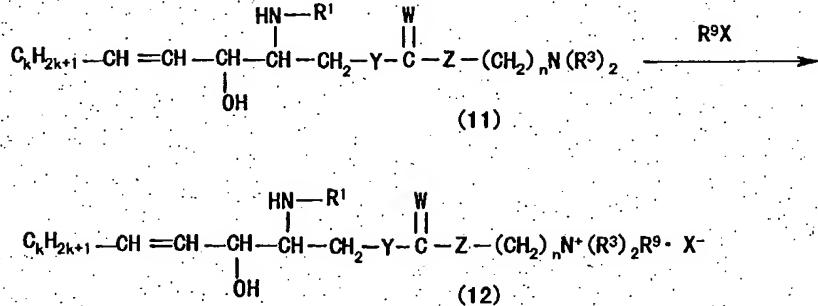
$2-5$ アルカノイルアミノ基で置換されたフェニル基)で示される基である化合物(10)及び化合物(11)は、式6に示した方法により製造することができる。すなわち、前記式2～5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(9)をトリフルオロ酢酸によりBocを除去して化合物(10)を得る。アセチルアミノ基とする場合は、更に無水酢酸と反応させることによって化合物(11)へ変換することができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式6



一般式(I)の化合物において、 R^2 が式 $-(CH_2)_n R^5$ (R^5 は4級アミン)で示される基である化合物(13)は、式7に示した方法により製造することができる。すなわち、前記式2～5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(12)を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより、化合物(13)を得ることができる。この反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式7

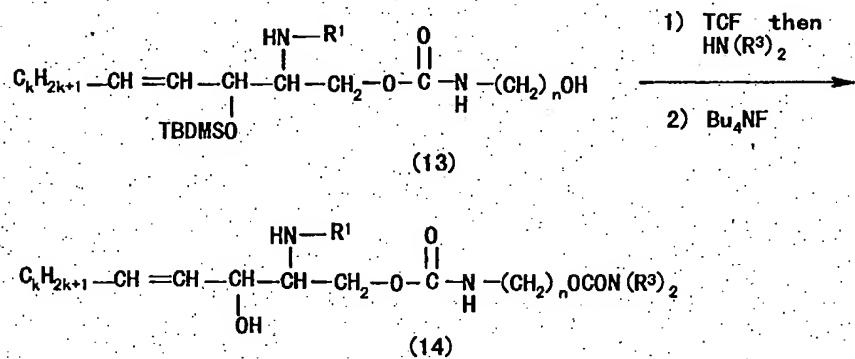


(式中、 R^9 は C_{1-5} アルキル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。)

一般式(I)の化合物において、 R^2 が式 $-(CH_2)_n R^5$ (R^5 はカルバモイルオ

キシ基又はC₁~₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基)で示される基である化合物(15)は、式8で示した方法で製造することができる。すなわち、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(14)をクロロギ酸トリクロロメチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させ、更に脱シリル化することにより化合物(15)を得ることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

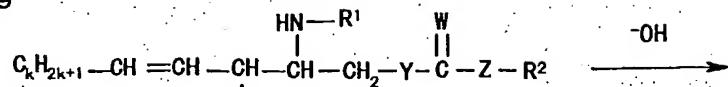
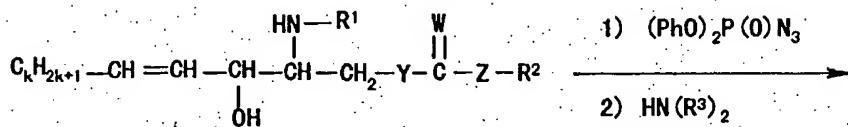
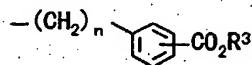
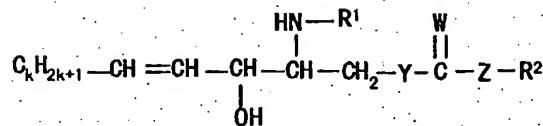
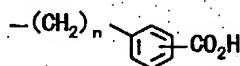
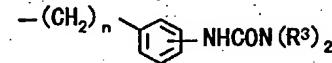
式8



一般式(I)の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵(R⁵はカルボキシル基又はカルボキシル基で置換されたフェニル基)で示される基である化合物(17)は、式9で示したように、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(16)をエステルを加水分解する通常の方法により加水分解し得ることができる。

更に、化合物(17)をジフェニルリン酸アジドで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより化合物(18)を得ることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

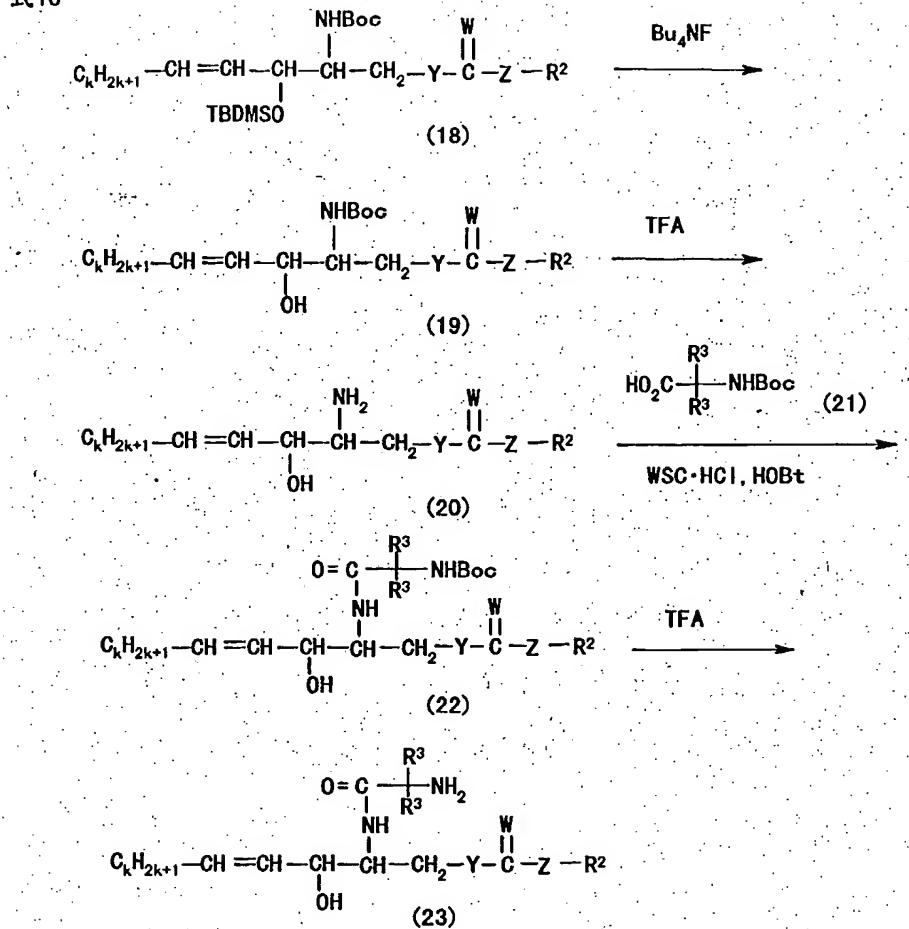
式9

(15) $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^3$ (16) $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ (17) $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$ 

式10に示したように、N-Boc-スフィンゴシンより導かれる化合物(19)を脱シリル化することにより化合物(20)を得ることができる。次いで、ここで得られた化合物(20)をトリフルオロ酢酸で処理し、化合物(21)を得ることができる。

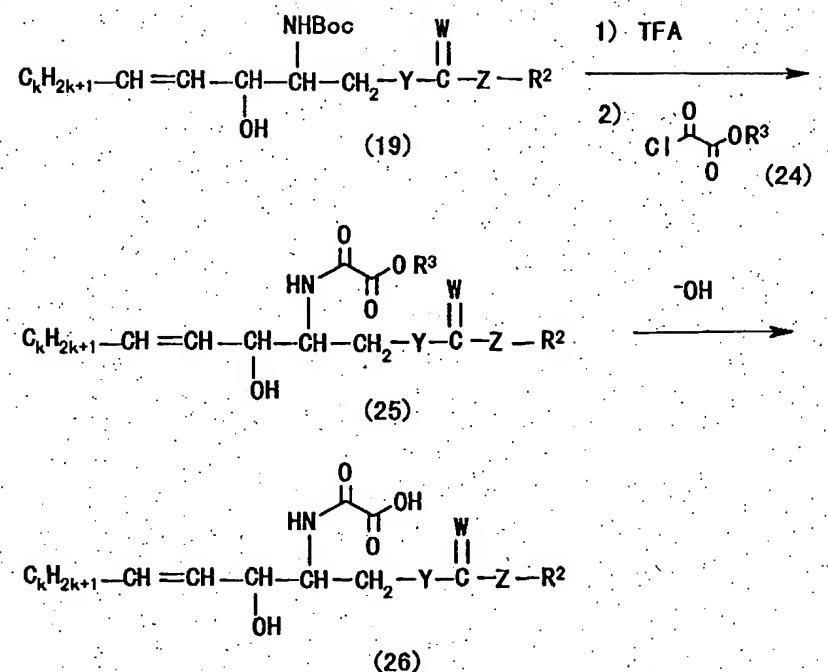
更に、化合物(21)とアミノ酸誘導体(22)とを縮合することにより、化合物(23)を得ることができる。化合物(23)はトリフルオロ酢酸で処理され、化合物(24)へ変換されることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式10



また、式11に示したように、化合物(21)を化合物(27)のハライドと反応させることにより、化合物(25)を得ることができる。更に、化合物(25)を加水分解することにより、化合物(26)へ変換できる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

式11



発明を実施するための最良の形態

以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシンは文献記載の方法に準じて製造した (P.Herold, et al., Helv.Chim.Acta., 1988, 71, 354)。

また、以下に記す¹H-NMRスペクトル値は、200MHzで測定した(特に記載がない場合)。

参考例 1

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(5.6g, 14mmol)のジクロロメタン(60ml)溶液へ、-20°C冷却下トリフルオロ酢酸(12ml)を滴下し、3時間かけて室温まで昇温した。溶媒を留去し、残留物に含水メタノール(水:メタノール=12ml:200ml)、次いで炭酸カリウム(3.8g)を加えた後、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、D-エリスロ-スフィンゴシン(5.5g)を得た。

ここで得られた化合物をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(5.1ml, 37mmol)を加え、次いで塩化ピバロイル(1.8ml, 15mmol)を滴下した。

同温度下1時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(3.4g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.08-1.47(m,22H), 1.21(s,9H), 1.95-2.13(m,2H), 2.83-3.07(m,2H), 3.69(m,1H), 3.78-4.02(m,2H), 4.29(m,1H), 5.51(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.77(dt,J=15.4,6.9Hz,1H), 6.42(d,J=6.8Hz,1H)

参考例 2

参考例1で得られた化合物(0.90g,2.3mmol)をピリジン(8ml)に溶かし、-10℃冷却下、塩化ピバロイル(0.35ml)を滴下し、同温度下3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N,1-O-ジピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.90g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.19(s,9H), 1.20(s,9H), 1.23-1.42(m,22H), 1.99-2.10(m,2H), 3.09(bs,1H), 4.14(dd,J=3.9,11.4Hz,1H), 4.17(m,1H), 4.24(m,1H), 4.34(dd,J=7.0,11.4Hz,1H), 5.46(ddt,J=6.6,15.4,1.3Hz,1H), 5.75(ddt,J=0.9,15.4,1.3Hz,1H), 6.09(d,J=7.6Hz,1H)

参考例 3

参考例2で得られた化合物(2.3g,5.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、イミダゾール(2.72g,10mmol)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.7g,18mmol)を加え、60℃にて17時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N,1-O-ジピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.8g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.01(s,3H), 0.04(s,3H), 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 0.88(s,9H), 1.15(s,9H), 1.16(s,9H), 1.22-1.38(m,22H), 1.93-2.04(m,2H), 3.29(dd,J=4.6,9.0Hz,1H), 3.63(dd,J=3.6,9.0Hz,1H), 3.91(m,1H), 4.17(dd,J=6.7,7.4Hz,1H), 5.42(dd,J=7.4,15.4Hz,1H), 5.57(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 5.91(d,J=8.6Hz,1H)

参考例 4

参考例 3 で得られた生成物(2.8g,4.8mmol)を無水メタノール(30ml)に溶かし、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.68g,4.5mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.2g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.03(s,3H), 0.06(s,3H), 0.87(t,J=6.5Hz,3H), 0.90(s,9H), 1.02-1.44(m,22H), 1.15(s,9H), 1.93-2.11(m,2H), 3.42(d,J=9.8Hz,1H), 3.56(dd,J=3.0,9.8,11.0Hz,1H), 3.76(m,1H), 4.00(dd,J=2.3,11.0Hz,1H), 4.42(m,1H), 5.44(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.76(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.52(d,J=7.0Hz,1H)

参考例 5

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.0g,5.0mmol)をピリジン(20ml)に溶かし、-20℃冷却下、塩化ピバロイル(0.66g,5.5mmol)を滴下した。反応液を2時間かけて室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.2g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.21(s,9H), 1.21-1.41(m,22H), 1.44(s,9H), 2.00-2.08(m,2H), 2.33(bs,1H), 3.94(m,1H), 4.12(dd,J=4.4,11.4Hz,1H), 4.15(m,1H), 4.26(dd,J=6.6,11.4Hz,1H), 4.80(bd,J=7.8Hz,1H), 5.49(dd,J=6.8,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.8Hz,1H)

参考例 6

トリフルオロ酢酸(14ml)へ冰冷下、参考例5で得られた化合物(2.2g,4.5mmol)を加え、3時間かけて室温まで昇温した。減圧にて反応液を濃縮した後、エタノールを加え、再び濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(14ml)に溶かし、冰冷下トリエチルアミン(1.4g,14mmol)を加え、次いでイソ酪酸無水物(0.85g,5.4mmol)を加え、同温度下1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(14ml)に溶かし、イミダゾール(1.6g,24mmol)を加え、次いでtert-ブチル

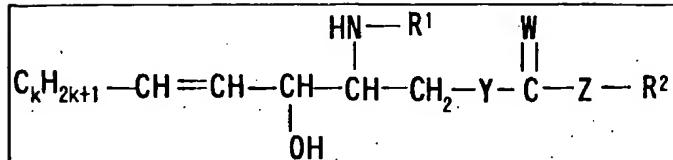
ジメチルシリルクロリド(1.2g,8.1mmol)を加え、室温で8時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.3g)を得た。

ここで得られた化合物(2.3g,4.0mmol)を脱水メタノール(30ml)に溶かし、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.92g,6.4mmol)を加え、室温で28時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(1.9g)を得た。

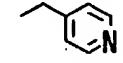
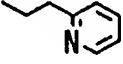
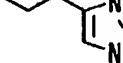
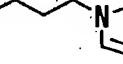
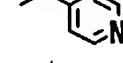
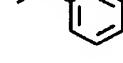
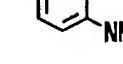
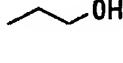
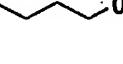
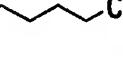
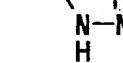
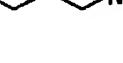
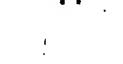
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.02(s,3H), 0.05(s,3H), 0.85(t,J=6.7Hz,3H), 0.89(s,9H), 1.13(d,J=6.8Hz,6H), 1.08-1.44(m,22H), 1.94-2.14(m,2H), 2.38(m,1H), 3.31(m,1H), 3.54(m,1H), 3.77(m,1H), 4.01(dd,J=3.0,11.3Hz,1H), 4.42(dd,J=2.9,6.0Hz,1H), 5.44(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.71(dt,J=15.4,6.8Hz,1H), 6.29(d,J=7.4Hz,1H)

以下の実施例1から実施例104で製造した本発明の化合物を以下の表に示した。

表1



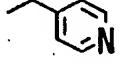
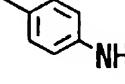
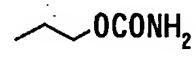
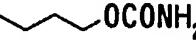
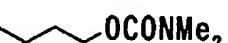
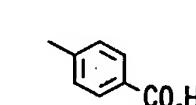
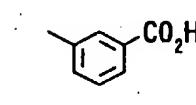
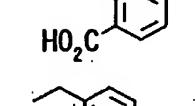
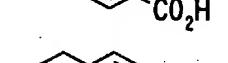
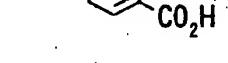
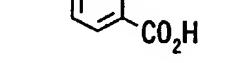
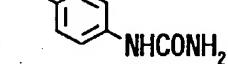
実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
1	13	tBuCO	H	O	NH	O
2	13	tBuCO	OH	O	NH	O
3	13	tBuCO		O	NH	O
4	13	tBuCO		O	NH	O
5	13	tBuCO		O	NH	O
6	13	tBuCO		O	NH	O
7	13	tBuCO		O	NH	O
8	13	tBuCO		O	NH	O
9	13	tBuCO		O	NH	O
10	13	tBuCO		O	NH	O
11	13	tBuCO		O	NH	O
12	13	tBuCO		O	NH	O
13	13	tBuCO		O	NH	O
14	13	tBuCO		O	NH	O

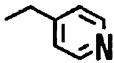
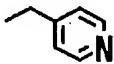
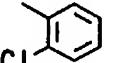
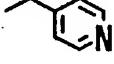
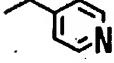
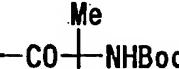
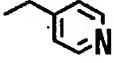
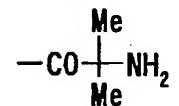
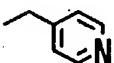
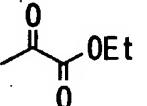
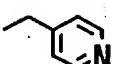
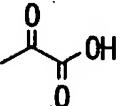
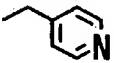
実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
15	13	tBuCO		O	NH	O
16	13	tBuCO		O	NH	O
17	13	tBuCO		O	NH	O
18	13	tBuCO		O	NH	O
19	13	PhCO		O	NH	O
20	13	tBuCO		O	NH	O
21	13	tBuCO		O	NH	O
22	13	tBuCO		O	NH	O
23	13	tBuCO		O	NH	O
24	13	tBuCO		O	NH	O
25	13	tBuCO		O	NH	O
26	13	tBuCO		O	NH	O
27	13	tBuCO		O	NH	O
28	13	iPrCO	H	O	NH	O
29	13	iPrCO		O	NH	O
30	13	iPrCO		O	NH	O

実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
31	13	iPrCO		O	NH	O
32	13	iPrCO		O	NH	O
33	13	iPrCO		O	NH	O
34	13	iPrCO		O	NH	O
35	13	iPrCO		O	NH	O
36	13	iPrCO		O	NH	O
37	13	iPrCO		O	NH	O
38	13	iPrCO		O	NH	O
39	13	iPrCO		O	NH	O
40	13	iPrCO		O	NH	O
41	13	iPrCO		O	NH	O
42	13	iPrCO		O	NH	O
43	13	iPrCO		O	NH	O
44	13	iPrCO		O	NH	O
45	13	iPrCO		O	NH	O
46	13	iPrCO		O	NH	O

実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
47	13	iPrCO		O	NH	O
48	13	iPrCO		O	NH	O
49	13	iPrCO		O	NH	O
50	13	iPrCO		O	NH	O
51	13	iPrCO		O	NOH	O
52	1	C ₁₃ H ₂₇ CO		O	NH	O
53	6	iPrCO		O	NH	O
54	6	C ₁₇ H ₃₅ CO		O	NH	O
55	10	iPrCO		O	NH	O
56	10	iPrCO		O	NH	O
57	10	iPrCO	H	O	NH	O
58	10	iPrCO		O	NH	O
59	15	tBuCO		O	NH	O
60	15	tBuCO	H	O	NH	O
61	13	C ₁₇ H ₃₅ CO		O	NH	O
62	13	MeCO	H	O	NH	O

実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
63	13	tBuCO		O	NMe	O
64	13	iPrCO		O	NH	O
65	13	iPrCO	Me	O	NH	O
66	13	iPrCO		O	NH	O
67	13	iPrCO		O	NH	O
68	13	iPrCO		O	NH	O
69	13	iPrCO		O	NH	O
70	13	iPrCO		O	NH	O
71	13	tBuCO		O	NH	O
72	13	tBuCO		O	NH	O
73	13	iPrCO		O	NH	O
75	13	tBuCO		NH	NH	O
76	13	tBuCO	H	NH	NH	O
77	13	tBuCO	Me	NH	NH	O
78	13	tBuCO		NH	NH	O

実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
79	13	tBuCO		NH	NH	S
80	13	iPrCO		O	NH	O
81	13	tBuCO		O	NH	O
82	13	tBuCO		O	NH	O
83	13	tBuCO		O	NH	O
84	13	iPrCO		O	NH	O
85	13	tBuCO		O	NH	O
86	13	tBuCO		O	NH	O
87	13	iPrCO		O	NH	O
88	13	iPrCO		O	NH	O
89	13	iPrCO		O	NH	O
90	13	iPrCO		O	NH	O
91	10	iPrCO		O	NH	O
92	13	tBuCO		NH	NH	O
93	13	tBuCO		NH	NH	O
94	13	Boc	H	O	NH	O

実施例	k	R ¹	R ²	Y	Z	W
95	13	Boc		O	NH	O
96	13	H	H	O	NH	O
97	13	H		O	NH	O
98	13	H		O	NH	O
99	13			O	NH	O
100	13			O	NH	O
101	13			O	NH	O
102	13			O	NH	O
103	13			O	NH	O
104	13			O	NH	O

実施例 1

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(99mg,0.2mmol)をジクロロメタン(5 ml)に溶かしピリジン(142mg,1.8mmol)を加え、-78℃に冷却した。この溶液にクロロギ酸トリクロロメチル(22 μ l,0.3mmol)を滴下した後、1時間かけて-15℃まで昇温した。この反応液に、25%アンモニア水(2 ml)を滴下し、3時間かけて15℃まで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を

カラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-カルバモイル-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(72mg)を得た。

ここで得られた化合物(72mg,0.13mmol)をピリジン(6ml)に溶かし、氷冷下2%フッ化水素酸のアセトニトリル(34ml)溶液を加えた後、室温で7日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、次いで酢酸エチルで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-カルバモイル-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(51mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,3H), 1.19(s,9H), 1.21-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 3.34(d,J=5.1Hz,1H), 4.10(dd,J=3.8,11.8Hz,1H), 4.14(m,1H), 4.21(m,1H), 4.41(dd,J=7.6,11.7Hz,1H), 4.74(bs,2H), 5.45(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.29(d,J=7.5Hz,1H)

MS (SIMS) m/e : 427(M+H)⁺ C₂₄H₄₆N₂O₄(426)

実施例 2～6 3

実施例1の方法と同様にして実施例2～6 3の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを以下に示す。

実施例2の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H), 1.19(s,9H), 1.20-1.43(m,22H), 2.04(m,2H), 2.71(d,J=4.5Hz,1H), 4.19(d,J=5.3Hz,1H), 4.24(m,1H), 4.30(dd,J=3,6,11.5Hz,1H), 4.43(dd,J=7.8,11.6Hz,1H), 5.47(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.76(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.05(bs,1H), 6.21(d,J=7.8Hz,1H), 7.19(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 505 (M+Na)⁺ C₂₈H₄₈O₄(504)

実施例3の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=7.0Hz,3H), 1.17(s,9H), 1.20-1.42(m,22H), 1.90-2.08(m,4H), 2.93(s,6H), 3.16-3.34(m,4H), 4.14(m,2H), 4.30(m,1H), 5.44(dd,J=6.7,15.3Hz,1H), 5.77(dt,J=15.3,6.7Hz,1H), 6.05(m,1H), 6.32(d,J=8.0Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 512 (M+H)⁺ C₂₉H₅₇N₃O₄(511)

実施例4の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,1H), 1.20(s,9H), 1.22-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 2.82(s,6H), 3.14(m,2H), 3.45(m,1H), 3.57(m,1H), 4.12-4.34(m,2H), 5.49(dd,J=6.4,15.3Hz,1H), 5.78(dt,J=15.3,6.7Hz,1H), 5.92(m,1H), 6.47(d,J=7.6Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 498 (M+H)⁺ C₂₈H₅₅N₃O₄(497)

実施例 5 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.01(d,J=6.4Hz,12H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.02(m,2H), 2.58(m,2H), 3.01(m,2H), 3.15(m,2H), 3.78(m,1H), 4.01-4.26(m,3H), 4.42(dt,J=6.7,11.8Hz,1H), 5.44(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.72(dt,J=15.3,6.7Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 554 (M+H)⁺ C₃₂H₆₃N₃O₄(553)

実施例 6 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 0.92(s,9H), 1.19(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 1.41(m,2H), 2.02(m,2H), 3.05-3.25(m,2H), 3.68(d,J=5.5Hz,1H), 3.95-4.30(m,3H), 4.42(dd,J=7.4,11.7Hz,1H), 4.70(m,1H), 5.44(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.41(d,J=7.1Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 511 (M+H)⁺ C₃₀H₅₈N₂O₄(510)

実施例 7 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.5Hz,3H), 1.17(s,9H), 1.20-1.42(m,22H), 2.02(m,2H), 3.19(m,1H), 4.19(m,1H), 4.22-4.32(m,2H), 4.52(dd,J=8.0,12.7Hz,1H), 5.49(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.76(dt,J=15.3,6.8Hz,1H), 6.22(d,J=7.4Hz,1H), 7.02(m,1H), 7.70(m,1H), 7.94(m,1H), 8.13(bs,1H), 8.27(m,1H)

MS (SIMS)m/e : 504(M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(503)

実施例 8 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.04(m,2H), 4.21(m,1H), 4.27-4.35(m,2H), 4.52(dd,J=8.2,12.4Hz,1H), 5.50(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.78(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.17(d,J=7.8Hz,1H), 7.45(bs,1H), 8.22(m,1H), 8.32(m,1H), 9.29(m,1H)

MS (SIMS)m/e : 505 (M+H)⁺ C₂₈H₄₈N₄O₄(504)

実施例 9 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.17(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 4.15-4.40(m,3H), 4.50(dd,J=7.5,10.9Hz,1H), 5.49(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.78(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.19(d,J=7.7Hz,1H), 7.35(d,J=6.3Hz,1H), 7.48(s,1H), 8.47(d,J=6.3Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 504 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(503)

実施例 10 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=7.1Hz,3H), 1.17(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 3.91(s,3H), 4.12-4.33(m,3H), 4.50(dd,J=4.7,12.4Hz,1H), 5.47(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.25(bd,J=6.2Hz,1H), 6.73(d,J=8.9Hz,1H), 6.78(bs,1H), 7.75(bs,1H), 8.09(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 534 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(533)

実施例 11 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 2.82(d,J=4.1Hz,1H), 4.27(m,2H), 4.43(dd,J=2.6,11.2Hz,1H), 4.62(dd,J=3.6,11.1Hz,1H), 5.54(J=6.3,15.3Hz,1H), 5.78(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.47(d,J=7.6Hz,1H), 8.77(s,1H), 12.2(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 511(M+H)⁺ C₂₆H₄₆N₄O₄S(510)

実施例 12 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 3.12(d,J=3.1Hz,1H), 4.20(m,1H), 4.22(dd,J=3.9,11.8Hz,1H), 4.31(m,1H), 4.53(dd,J=7.7,11.7Hz,1H), 5.49(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.77(dt,J=15.3,6.7Hz,1H), 6.28(d,J=7.2Hz,1H), 6.93(bs,1H), 7.30(d,J=8.5Hz,1H), 7.45(d,J=8.9Hz,1H), 7.86(bs,1H), 8.03(s,1H), 10.1(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 543(M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₄O₄(542)

実施例 13 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,3H), 1.16(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.01(m,2H), 4.12(m,2H), 4.19(m,1H), 4.43-4.54(m,3H), 5.45(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.72(dt,

$J=15.4, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}), 5.96(\text{m}, 1\text{H}), 6.36(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 7.18-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{m}, 1\text{H}), 8.55(\text{m}, 1\text{H})$

M S (SIMS)m/e : 518(M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄(517)

実施例 1 4 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.15(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.02(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.21(m, 1H), 4.38(m, 2H), 4.43(dd, J=7.7, 11.6Hz, 1H), 5.38(m, 1H), 5.45(dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.73(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.28(d, J=7.4Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.65(m, 1H), 8.55(m, 2H)

M S (SIMS)m/e : 518(M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄(517)

実施例 1 5 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.5Hz, 3H), 1.15(s, 9H), 1.20-1.44(m, 22H), 2.02(m, 2H), 3.72(m, 1H), 4.13-4.17(m, 3H), 4.34-4.48(m, 3H), 5.45(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.3, 6.6Hz, 1H), 6.29(d, J=7.4Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 8.57(m, 2H)

M S (SIMS)m/e : 518(M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄(517)

実施例 1 6 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.6Hz, 3H), 1.17(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.01(m, 2H), 2.97(m, 2H), 3.61(m, 2H), 4.06(m, 2H), 4.16(m, 1H), 4.42(dd, J=7.3, 11.9Hz, 1H), 5.43(dd, J=6.6, 15.3Hz, 1H), 5.71(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.16(m, 2H), 7.62(m, 1H), 8.53(m, 1H)

M S (SIMS)m/e : 532(M+H)⁺ C₃₁H₅₃N₃O₄(531)

実施例 1 7 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 2.82(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.52(m, 1H), 4.10-4.37(m, 4H), 5.40(bs, 1H), 5.47(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.6, 6.3Hz, 1H), 6.37(d, J=7.0Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 7.59(s, 1H)

M S (SIMS)m/e : 521(M+H)⁺ C₂₉H₅₂N₄O₄(520)

実施例 1 8 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86(t, J=6.4Hz, 3H), 1.07-1.42(m, 22H), 1.15(s, 9H), 1.87-2.10(m, 4H), 3.02-3.23(m, 3H), 4.00(t, J=6.8Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 3H), 4.37(dd, J=7.0, 1

0.9Hz,1H),5.44(dd,J=6.3,15.4Hz,1H),5.62-5.82(m,2H),6.32(d,J=7.4Hz,1H),6.92(bs,1H),7.03(bs,1H),7.03(bs,1H),7.52(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 535(M+H)⁺ C₃₀H₅₄N₄O₄(534)

実施例 1 9 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.81(t,J=6.5Hz,3H),0.96-1.40(m,22H),1.84-2.08(m,2H),4.02-4.50(m,6H),5.45(dd,J=6.4,15.5Hz,1H),5.71(dt,J=15.5,6.3Hz,1H),7.08(d,J=5.4Hz,2H),7.22-7.53(m,2H),7.71(d,J=6.9Hz,2H),8.28(d,J=5.4Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 538(M+H)⁺ C₃₂H₄₇N₃O₄(537)

実施例 2 0 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,3H),1.16(s,9H),1.22-1.40(m,22H),2.02(m,2H),3.56(bs,1H),4.11(m,2H),4.20(m,1H),4.36(m,2H),4.45(dd,J=7.6,11.8Hz,1H),5.16(m,1H),5.44(dd,J=6.6,15.3Hz,1H),5.72(dt,J=15.4,6.6Hz,1H),6.37(d,J=7.0Hz,1H),7.26-7.40(m,5H)

MS (SIMS)m/e : 517(M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄(516)

実施例 2 1 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H),1.17(s,9H),1.22-1.40(m,22H),2.02(m,2H),2.94(s,6H),3.69(d,J=5.1Hz,1H),4.08(m,2H),4.19(m,1H),4.25(m,2H),4.45(dd,J=7.4,11.9Hz,1H),5.00(m,1H),5.44(dd,J=6.7,15.4Hz,1H),5.71(dt,J=15.3,6.5Hz,1H),6.40(d,J=7.0Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,2H),7.14(d,J=8.5Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 582(M+Na)⁺ C₃₃H₅₇N₃O₄(559)

実施例 2 2 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H),1.13-1.44(m,22H),1.17(s,9H),1.19-2.11(m,2H),3.15-3.43(m,2H),3.35(bs,1H),3.60-3.82(m,2H),4.06-4.36(m,4H),5.44(dd,J=6.3,15.4Hz,1H),5.62(t,J=5.7Hz,1H),5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H),6.34(d,J=5.8Hz,1H)

MS (CI)m/e : 471(M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₅(471)

実施例 2 3 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H),1.19(s,9H),1.20-1.40(m,22H),1.

72(m,2H),2.03(m,2H),2.25(m,1H),3.32(m,1H),3.39(dd,J=5.0,16.1Hz,1H),3.71(m,2H),4.06-4.16(m,3H),4.39(dd,J=7.6,11.8Hz,1H),5.12(bs,1H),5.45(dd,J=6.6,15.4Hz,1H),5.73(dt,J=15.3,6.8Hz,1H),6.34(d,J=7.2Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 485(M+H)⁺ C₂₇H₅₂N₂O₅(484)

実施例2 4の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86(t,J=6.4Hz,3H),1.06-1.40(m,22H),1.19(s,9H),1.40-1.73(m,4H),1.92-2.08(m,2H),2.32(t,J=7.0Hz,2H),3.07-3.25(m,2H),3.66(s,3H),3.76(bs,1H),3.96-4.22(m,3H),4.40(m,1H),5.03(t,J=5.7Hz,1H),5.42(dd,J=6.3,15.4Hz,1H),5.70(dt,J=15.4,6.5Hz,1H),6.38(d,J=6.9Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 541(M+H)⁺ C₃₀H₅₆N₂O₆(540)

実施例2 5の化合物

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.85(t,J=6.3Hz,3H),1.08-1.42(m,22H),1.15(s,9H),1.19-2.12(m,2H),4.16-4.48(m,4H),5.46(dd,J=5.5,15.5Hz,1H),5.78(dt,J=15.5,6.5Hz,1H),6.51(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 495(M+H)⁺ C₂₅H₄₆N₆O₄(494)

実施例2 6の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H),1.18(s,9H),1.20-1.40(m,22H),2.03(m,2H),2.46(m,2H),3.35(d,J=5.1Hz,1H),3.47(m,2H),4.06-4.22(m,3H),4.36(dd,J=7.0,11.7Hz,1H),5.35(bs,1H),5.41-5.54(m,2H),5.68(bs,1H),5.72(dt,J=15.4,6.4Hz,1H),6.25(d,J=7.1Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 498(M+H)⁺ C₂₇H₅₁N₃O₅(497)

実施例2 7の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H),1.17(s,9H),1.20-1.40(m,22H),1.75-1.92(m,2H),1.94-2.05(m,2H),2.90-3.03(m,2H),3.22(bs,2H),3.24-3.36(m,2H),3.65(d,J=4.3Hz,1H),4.00-4.25(m,3H),4.34(m,1H),5.44(dd,J=5.5,15.1Hz,1H),5.74(dt,J=15.1,5.9Hz,1H),6.11(bs,1H),6.37(d,J=6.4Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 484(M+H)⁺ C₂₇H₅₃N₃O₄(483)

実施例2 8の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.15(d,J=6.9Hz,6H), 1.15-1.47(m,22H), 1.93-2.11(m,2H), 2.37(m,1H), 3.21(bs,1H), 4.04-4.28(m,3H), 4.42(dd,J=6.8,11.1Hz,1H), 5.01(bs,2H), 5.45(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.06(d,J=7.4Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 413(M+H)⁺ C₂₃H₄₄N₂O₄(412)

実施例 2 9 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.12-1.45(m,22H), 1.15(d,J=7.0Hz,6H), 1.94-2.12(m,2H), 2.38(m,1H), 2.74(bs,1H), 3.00(d,J=4.5Hz,1H), 3.15-3.47(m,2H), 3.58-3.85(m,2H), 4.08-4.32(m,4H), 5.20(bs,1H), 5.47(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.09(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 457(M+H)⁺ C₂₅H₄₈N₂O₅(456)

実施例 3 0 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.14(d,J=6.9Hz,6H), 1.18-1.42(m,22H), 1.60-1.80(m,2H), 1.95-2.10(m,2H), 2.37(m,1H), 2.48(bs,1H), 3.22-3.42(m,3H), 3.70(t,J=5.6Hz,2H), 4.04-4.27(m,3H), 4.36(dd,J=6.6,10.9Hz,1H), 5.21(bs,1H), 5.45(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.12(d,J=7.4Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 471(M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₅(470)

実施例 3 1 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.14(d,J=6.9Hz,6H), 1.20-1.47(m,22H), 1.59-1.86(m,4H), 2.37(m,1H), 2.98(m,1H), 3.13-3.31(m,2H), 3.60-3.75(m,2H), 4.00-4.26(m,3H), 4.39(dd,J=7.1,9.3Hz,1H), 4.95(bs,1H), 5.46(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.12(d,J=6.7Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 485(M+H)⁺ C₂₇H₅₂N₂O₅(484)

実施例 3 2 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.08-1.50(m,22H), 1.97-2.14(m,2H), 2.30(s,3H), 2.62(m,1H), 3.99(m,1H), 4.22-4.44(m,2H), 4.98(m,1H), 5.48(dd,J=8.3,15.3Hz,1H), 5.82(dt,J=15.3,6.6Hz,1H), 6.64(s,1H), 7.09(d,J=8.8Hz,2H), 7.24(d,J=8.8Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 503(M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄(502)

実施例 3 3 の化合物

¹H - N M R (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H), 1.13(d,J=6.4Hz,3H), 1.14(d,J=6.6Hz,3H), 1.18-1.39(m,22H), 1.96-2.08(m,2H), 2.37(m,1H), 3.08(bs,1H), 3.80(s,3H), 4.11-4.24(m,2H), 4.24(m,1H), 4.48(dd,J=7.3,11.6Hz,1H), 5.49(dd,J=7.9,15.4Hz,1H), 5.70(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.07(d,J=8.0Hz,1H), 6.63(m,1H), 6.87(d,J=7.9Hz,1H), 6.90(bs,1H), 7.09(bs,1H), 7.20(m,1H)

M S (SIMS)m/e : 519(M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅(518)

実施例 3 4 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.13(d,J=6.9Hz,3H), 1.14(d,J=6.9Hz,3H), 1.21-1.38(m,22H), 2.00-2.08(m,2H), 2.38(m,1H), 3.25(bs,1H), 3.87(s,3H), 4.11-4.25(m,2H), 4.28(m,1H), 4.50(dd,J=7.0,11.7Hz,1H), 5.49(dd,J=6.7,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.09(d,J=7.9Hz,1H), 6.87(d,J=8.0Hz,1H), 6.96(m,1H), 7.02(m,1H), 7.30(m,1H), 8.05(bs,1H)

M S (SIMS)m/e : 519(M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅(518)

実施例 3 5 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81(t,J=6.4Hz,3H), 1.02-1.40(m,22H), 1.04(d,J=6.8Hz,3H), 1.06(d,J=6.8Hz,3H), 1.87-2.05(m,2H), 2.32(m,1H), 3.99-4.36(m,4H), 5.40(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.68(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.60(m,1H), 6.70(d,J=8.7Hz,2H), 7.12(d,J=8.7Hz,2H)

M S (CI)m/e : 505(M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₂O₅(504)

実施例 3 6 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.83(t,J=6.4Hz,3H), 1.05(d,J=6.9Hz,3H), 1.07(d,J=6.8Hz,3H), 1.12-1.40(m,22H), 1.46(s,9H), 1.90-2.07(m,2H), 2.33(m,1H), 4.02-4.38(m,4H), 5.41(dd,J=6.1,15.4Hz,1H), 5.70(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.56(d,J=7.8Hz,1H), 6.90(bs,1H), 7.24(s,4H)

M S (SIMS)m/e : 504(M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(503)

実施例 3 7 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.82(t,J=6.4Hz,3H), 1.04(d,J=6.6Hz,3H), 1.07(d,J=6.6Hz,3H), 1.05-1.41(m,22H), 1.88-2.08(m,2H), 2.33(m,1H), 2.51(s,3H), 4.05-4.40(m,4H), 5.42(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.71(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.58(d,J=7.8Hz,1H), 7.45(d,J=8.8Hz,2H), 7.86(d,J=8.8Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 531(M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₅(530)

実施例 3 8 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.84(t,J=6.2Hz,3H), 1.05(d,J=6.9Hz,3H), 1.08(d,J=6.9Hz,3H), 1.03-1.43(m,22H), 1.09-2.09(m,2H), 2.34(m,1H), 4.07-4.38(m,4H), 5.43(dd,J=6.1,15.4Hz,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.49(d,J=6.3Hz,1H), 7.40-7.65(m,4H)

MS (SIMS)m/e : 514(M+H)⁺ C₃₀H₄₇N₃O₄(513)

実施例 3 9 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.11(d,J=6.8Hz,3H), 1.13(d,J=6.9Hz,3H), 1.05-1.45(m,22H), 1.88-2.10(m,2H), 2.38(m,1H), 2.86(bs,1H), 4.15-4.55(m,4H), 5.49(dt,J=15.5,6.3Hz,1H), 5.77(dd,J=6.5,15.5Hz,1H), 6.08(d,J=7.7Hz,1H), 7.59(d,J=9.2Hz,2H), 8.12(bs,1H), 8.18(d,J=9.2Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 534(M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₃O₆(533)

実施例 4 0 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.08-1.52(m,22H), 1.10(d,J=6.8Hz,3H), 1.12(d,J=6.8Hz,3H), 1.37(t,J=7.1Hz,3H), 1.90-2.11(m,2H), 2.38(m,1H), 4.14-4.57(m,4H), 4.38(q,J=7.1Hz,2H), 5.48(dd,J=6.3,15.5Hz,1H), 5.75(dt,J=15.5,6.6Hz,1H), 6.15(d,J=7.8Hz,1H), 7.46(d,J=8.7Hz,2H), 7.73(bs,1H), 7.98(d,J=8.7Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 561(M+H)⁺ C₃₂H₅₂N₂O₆(560)

実施例 4 1 の化合物

¹ H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.05(d,J=6.7Hz,6H), 1.02-1.47(m,22H), 1.90-2.10(m,2H), 2.39(m,1H), 3.22(bs,1H), 3.92(s,3H), 4.13-4.23(m,3H), 4.50(m,1H), 5.50(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.05(d,J=7.2Hz,1H), 7.06(m,1H), 7.54(m,1H), 8.02(dd,J=1.7,8.0Hz,1H), 8.40(d,J=8.4Hz,1H), 10.60(s,1H)

M S (SIMS)m/e : 547(M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆(546)

実施例4 2 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.11(d,J=6.8Hz,6H), 1.12-1.48(m,22H), 1.90-2.12(m,2H), 2.34(m,1H), 3.90-4.27(m,3H), 4.34(d,J=5.8Hz,2H), 4.42(m,1H), 5.29(t,J=5.8Hz,1H), 5.44(dd,J=6.3,15.5Hz,1H) 5.71(dt,J=15.5,6.7Hz,1H), 6.17(d,J=7.1Hz,1H), 7.16-7.42(m,5H)

M S (CI)m/e503 : (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄(502)

実施例4 3 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.2Hz,3H), 1.10(d,J=6.8Hz,6H), 1.17-1.48(m,22H), 1.89-2.11(m,2H), 2.34(m,1H), 4.08-4.29(m,3H), 4.29-4.48(m,3H), 5.45(dd,J=5.9,15.3Hz,1H), 5.60(t,J=5.9Hz,1H), 5.73(dt,J=15.3,6.7Hz,1H), 6.12(d,J=6.9Hz,1H), 7.19(d,J=5.3Hz,2H), 8.54(d,J=5.3Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 604(M+H)⁺ C₃₄H₅₇N₃O₆(603)

実施例4 4 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.09(d,J=6.9Hz,3H), 1.10(d,J=6.9Hz,3H), 1.17-1.45(m,22H), 1.92-2.10(m,2H), 2.32(m,1H), 3.40(bs,1H), 4.02-4.27(m,3H), 4.40(m,1H), 4.43(d,J=6.2Hz,2H), 5.31-5.51(m,2H), 5.70(dt,J=15.4,6.8Hz,1H), 6.12(d,J=7.2Hz,1H), 7.17-7.43(m,4H)

M S (CI)m/e : 537 (M+H)⁺ C₃₀H₄₉ClN₂O₄(536)

実施例4 5 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.3Hz,3H), 1.11(d,J=6.8Hz,6H), 1.12-1.45(m,22H), 1.92-2.09(m,2H), 2.33(s,3H), 3.54(bs,1H), 4.03-4.26(m,3H), 4.29(d,J=5.7Hz,2H), 4.41(dd,J=6.8,11.1Hz,1H), 5.24(t,J=5.5Hz,1H), 5.44(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.71(dt,J=15.4,6.3Hz,1H), 6.19(d,J=7.1Hz,1H), 7.14(s,4H)

M S (SIMS)m/e : 517(M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄(516)

実施例4 6 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81(t,J=6.4Hz,3H), 1.02-1.40(m,22H), 1.04(d,J=6.8Hz,3H), 1.06(d,J=6.8Hz,3H), 1.87-2.05(m,2H), 2.32(m,1H), 3.99-4.36(m,4H), 5.40(dd,J=

6.2,15.4Hz,1H),5.68(dt,J=15.4,6.6Hz,1H),6.60(m,1H),6.70(d,J=8.7Hz,2H),7.12(d,J=8.7Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 561(M+H)⁺ C₃₂H₅₂N₂O₆(560)

実施例4 7 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.87(t,J=6.3Hz,3H), 1.12(d,J=6.9Hz,6H), 1.08-1.48(m, 22H), 1.91-2.12(m,2H), 2.35(m,1H), 2.80(t,J=7.0Hz,2H), 3.31-3.56(m,3H), 3.99-4.26(m, 3H), 4.38(dd,J=6.7,11.2Hz,1H), 4.92(t,J=5.3Hz,1H), 5.44(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.71(dt, J=15.4,6.5Hz,1H), 6.13(d,J=7.3Hz,1H), 7.10-7.38(m,5H)

M S (CI)m/e : 517(M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄(516)

実施例4 8 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.14(d,J=6.9Hz,6H), 1.12-1.45(m, 22H), 1.93-2.11(m,2H), 2.20-2.56(m,8H), 3.18-3.38(m,2H), 3.64-3.79(m,4H), 4.01-4.28(m,3H), 4.40(dd,J=6.4,15.4Hz,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.12(d,J=7.1Hz,1H)

M S (CI)m/e: 526(M+H)⁺ C₂₉H₅₅N₃O₅(525)

実施例4 9 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.83(t,J=6.6Hz,3H), 1.05(d,J=6.7Hz,3H), 1.07(d,J=6.7Hz,3H), 1.05-1.45(m,22H), 1.85-2.08(m,2H), 2.33(m,1H), 4.05-4.50(m,4H), 5.42(dd,J=6.3,15.5Hz,1H), 5.73(dt,J=15.5,6.7Hz,1H), 6.57(d,J=8.0Hz,1H), 6.87(d,J=3.5Hz,1H), 7.31(d,J=3.5Hz,1H)

M S (CI)m/e : 496(M+H)⁺ C₂₆H₄₅N₃O₄S(495)

実施例5 0 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.00-1.45(m,22H), 1.11(d,J=6.8Hz,6H), 1.90-2.10(m,2H), 2.35(m,1H), 3.05(bs,1H), 4.14-4.38(m,3H), 4.50(m,1H), 5.50(d, J=6.2,15.5Hz,1H), 5.75(dt,J=15.5,6.6Hz,1H), 6.15(d,J=7.7Hz,1H), 7.40(m,1H), 7.65(m, 1H), 7.76(d,J=7.9Hz,1H), 7.83(d,J=8.4Hz,1H), 8.15(s,2H)

M S (CI)m/e : 540(M+H)⁺ C₃₂H₄₉N₃O₄(539)

実施例5 1 の化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=7.0Hz,3H), 1.07(d,J=6.9Hz,2H), 1.09(d,J=6.

9Hz,2H),1.18-1.40(m,22H),1.97-2.09(m,2H),2.32(m,1H),4.13-4.25(m,2H),4.34(dd,J=3.2,11.6Hz,1H),4.41(dd,J=7.6,11.6Hz,1H),4.66(d,J=15.9Hz,1H),4.75(d,J=15.9Hz,1H),5.48 (dd,J=6.3,15.4Hz,1H),5.75(dt,J=15.4,6.7Hz,1H),6.19(d,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=4.7Hz,2H),8.43(d,J=4.7Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 520 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₅(519)

実施例 5 2 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H),1.20-1.36(m,20H),1.60(m,2H),1.71(d,J=6.4Hz,1H),2.17(m,2H),4.10-4.19(m,2H),4.21(m,1H),4.27(m,1H),4.35(d,J=2.9Hz,1H),5.49(m,1H),5.76(m,1H),6.28(bd,1H),6.38(bd,1H),7.23(d,J=5.6Hz,1H),8.53(d,J=5.3Hz,1H)

実施例 5 3 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.3Hz,3H),1.11(d,J=6.8Hz,6H),1.05-1.50(m,22H),1.90-2.16(m,2H),2.34(m,1H),3.98-4.52(m,6H),5.34-5.60(m,2H),5.73(dt,J=15.4,6.8Hz,1H),6.10(d,J=7.1Hz,1H),7.19(d,J=5.5Hz,1H),8.55(d,J=5.5Hz,1H)

M S (Cl)m/e406(M+H)⁺ C₂₂H₃₅N₃O₄(405)

実施例 5 4 の化合物

¹H - N M R (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,6H),1.18-1.40(m,34H),1.53-1.69(m,4H),1.96-2.10(m,2H),2.11-2.22(m,2H),3.07(bs,1H),4.11-4.20(m,2H),4.25(m,1H),4.34-4.44(m,3H),5.31(t,J=6.1Hz,1H),5.47(dd,J=6.6,15.3Hz,1H),5.74(dt,J=15.3,6.7Hz,1H),6.01(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=5.8Hz,2H),8.57(d,J=5.8Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 602(M+H)⁺ C₃₆H₆₃N₃O₄(601)

実施例 5 5 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H),1.10(d,J=6.8Hz,6H),1.12-1.47(m,16H),1.90-2.13(m,2H),2.33(m,1H),3.40(bs,1H),4.04-4.50(m,6H),5.44(dd,J=6.2,15.5Hz,1H),5.57-5.82(m,2H),6.14(d,J=7.3Hz,1H),7.23(d,J=5.8Hz,2H),8.53(d,J=5.8Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 462(M+H)⁺ C₂₆H₄₃N₃O₄(461)

実施例 5 6 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.3Hz,3H),1.10(d,J=6.7Hz,6H),1.10-1.46(m,

16H), 1.90–2.10(m, 2H), 2.33(m, 1H), 3.35(bs, 1H), 3.90(s, 3H), 4.04–4.27(m, 3H), 4.31–4.51(m, 3H), 5.33–5.65(m, 2H), 5.72(dt, J=15.2, 6.5Hz, 1H), 6.14(d, J=7.2Hz, 1H), 7.33(d, J=8.1Hz, 2H), 7.99(d, J=8.1Hz, 2H)

M S (SIMS)m/e : 519(M+H)⁺ C₂₉H₄₆N₂O₆(518)

実施例 5 7 の化合物

¹H – N M R (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t, J=6.3Hz, 3H), 1.15(d, J=6.9Hz, 6H), 1.11–1.46(m, 16H), 1.94–2.13(m, 2H), 2.37(m, 1H), 3.17(bs, 1H), 4.06–4.29(m, 3H), 4.39(dd, J=6.8, 11.1Hz, 1H), 4.74(bs, 2H), 5.45(dd, J=6.5, 15.3Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 6.06(d, J=7.1Hz, 1H)

M S (CI)m/e : 371(M+H)⁺ C₂₀H₃₈N₂O₄(370)

実施例 5 8 の化合物

¹H – N M R (CDCl₃) δ (ppm): 0.86(t, J=6.4Hz, 3H), 1.12(d, J=6.9Hz, 6H), 1.13–1.43(m, 16H), 1.90–2.08(m, 2H), 2.21(s, 6H), 2.36(m, 1H), 2.40(t, J=6.3Hz, 2H), 2.47(bs, 1H), 3.24(m, 2H), 4.00–4.23(m, 3H), 4.39(dd, J=6.0, 11.1Hz, 1H), 5.44(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.58(m, 1H), 5.71(dt, J=15.4, 6.4Hz, 1H), 6.29(d, J=7.2Hz, 1H)

M S (CI)m/e : 442(M+H)⁺ C₂₄H₄₇N₃O₄(441)

実施例 5 9 の化合物

¹H – N M R (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t, J=6.6Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.20–1.40(m, 26H), 2.03(m, 2H), 3.32(d, J=5.4Hz, 1H), 4.10(dd, J=3.8, 11.9Hz, 1H), 4.14(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.41(dd, J=7.6, 11.8Hz, 1H), 4.69(bs, 2H), 5.45(dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.3, 6.8Hz, 1H), 6.29(d, J=7.4Hz, 1H)

M S (SIMS)m/e : 455(M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₄(454)

実施例 6 0 の化合物

¹H – N M R (CDCl₃) δ (ppm): 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.15(s, 9H), 1.20–1.40(m, 26H), 2.02(m, 2H), 3.33(bs, 1H), 4.13(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.32–4.49(m, 3H), 5.25(m, 1H), 5.44(dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.73(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.28(d, J=7.4Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.63(d, J=7.7Hz, 1H), 8.55(m, 2H)

M S (SIMS)m/e : 546(M+H)⁺ C₃₂H₅₅N₃O₄(545)

実施例 6 1 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,6H), 1.08-1.43(m,52H), 1.93-2.10(m,2H), 2.17(t,J=7.5Hz,2H), 2.98(bs,1H), 4.10-4.44(m,6H), 5.34(t,J=6.3Hz,1H), 5.47(dd,J=6.6,15.6Hz,1H), 5.74(dt,J=15.6,6.6Hz,1H), 6.00(d,J=6.9Hz,1H), 7.20(d,J=5.5Hz,2H), 8.57(d,J=5.5Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 700(M+H)⁺ C₄₃H₇₇N₃O₄(699)

実施例 6 2 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.08-1.45(m,22H), 1.93-2.11(m,2H), 2.00(s,3H), 3.14(bs,1H), 4.03-4.28(m,3H), 4.34(dd,J=6.2,10.6Hz,1H), 4.86(bs,2H), 5.47(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.13(d,J=6.8Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 385(M+H)⁺ C₂₁H₄₀N₂O₄(384)

実施例 6 3 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.44(m,22H), 1.90-2.12(m,4H), 2.88(d,J=4.9Hz,3H), 2.90(s,6H), 2.96-3.54(m,4H), 4.12-4.40(m,3H), 5.48(m,1H), 5.78(dt,J=15.2,6.6Hz,1H), 6.33(m,1H)

MS (SIMS)m/e : 526(M+H)⁺ C₃₀H₅₉N₃O₄(525)

実施例 6 4 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.79(t,J=6.3Hz,3H), 1.00(d,J=6.8Hz,3H), 1.03(d,J=6.8Hz,3H), 1.00-1.40(m,22H), 1.84-2.05(m,2H), 2.04(s,3H), 2.30(m,1H), 3.98-4.35(m,4H), 5.38(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.66(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.72(d,J=7.9Hz,1H), 7.23(d,J=8.9Hz,2H), 7.35(d,J=8.9Hz,2H)

MS (SIMS)m/e : 546(M+H)⁺ C₃₁H₆₁N₃O₅(545)

実施例 6 5

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフインゴシン(30mg,0.062mmol)をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、トリエチルアミン(1滴)及びメチルイソシアナート(90mg,0.92mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を減圧にて濃縮後、残留物をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液, 0.80ml)を加

え、室温で4時間攪拌した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-メチルアミノカルボニル-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(16mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.83(t,J=6.4Hz,3H), 1.12(d,J=6.9Hz,6H), 1.08-1.45(m,22H), 1.90-2.10(m,2H), 2.36(m,1H), 2.77(d,J=4.9Hz,3H), 3.58(bs,1H), 3.98-4.25(m,3H), 4.38(dd,J=6.8,11.2Hz,1H), 4.96(m,1H), 5.44(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.71(dt,J=6.4,15.4Hz,1H), 6.21(d,J=7.1Hz,1H)

MS (CI)m/e : 427(M+H)⁺ C₂₄H₄₆N₂O₄(426)

実施例 6 6 ~ 7 2

実施例 6 5 の方法と同様にして実施例 6 5 ~ 7 1 の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例 6 6 の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.12(d,J=6.9Hz,3H), 1.13(d,J=6.8Hz,3H), 1.13-1.46(m,22H), 1.92-2.11(m,2H), 2.37(m,1H), 3.17(bs,1H), 4.10-4.37(m,3H), 4.47(dd,J=6.8,10.8Hz,1H), 5.48(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.9Hz,1H), 6.14(d,J=7.6Hz,1H), 7.07(m,1H), 7.13(bs,1H), 7.23-7.44(m,4H)

MS (CI)m/e489(M+H)⁺ C₂₉H₄₈N₂O₄(488)

実施例 6 7 の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.3Hz,3H), 1.11(d,J=6.9Hz,3H), 1.13(d,J=6.9Hz,3H), 1.05-1.42(m,22H), 1.91-2.10(m,2H), 2.38(m,1H), 3.00(m,1H), 4.16-4.57(m,4H), 5.48(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.78(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.09(d,J=7.8Hz,1H), 7.25-7.49(m,2H), 7.49-7.65(m,2H), 7.72(bs,1H)

MS (CI)m/e557(M+H)⁺ C₃₀H₄₇F₃N₂O₄(556)

実施例 6 8 の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.11(d,J=6.8Hz,3H), 1.13(d,J=6.8Hz,3H), 1.04-1.46(m,22H), 1.92-2.12(m,2H), 2.37(m,1H), 3.21(bs,1H), 3.78(s,3H), 4.10-4.35(m,3H), 4.46(dd,J=6.7,10.9Hz,1H), 5.47(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.11(d,J=7.4Hz,1H), 6.74-6.94(m,2H), 7.14-7.38(m,2H)

M S (CI)m/e : 519(M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅(518)

実施例 6 9 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.12(d,J=6.8Hz,3H), 1.14(d,J=6.8Hz,3H), 1.10-1.45(m,22H), 1.92-2.12(m,2H), 2.38(m,1H), 3.00(bs,1H), 3.87(s,3H), 4.14-4.38(m,3H), 4.49(m,1H), 5.49(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.76(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.07(d,J=7.8Hz,1H), 7.22(bs,1H), 7.38(m,1H), 7.62-7.81(m,2H), 7.98(s,1H)

M S (SIMS)m/e : 547(M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆(546)

実施例 7 0 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.06(t,J=6.8Hz,3H), 1.09(t,J=6.8Hz,3H), 1.11-1.48(m,22H), 1.90-2.12(m,2H), 2.32(m,1H), 4.08-4.43(m,4H), 5.42(dd,J=5.9,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 6.14(d,J=7.7Hz,1H), 7.47-7.71(m,3H), 7.95-8.09(m,2H)

M S (SIMS)m/e : 575(M+Na)⁺ C₂₉H₄₈N₂O₆S(552)

実施例 7 1 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.21(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.04(m,2H), 3.55(d,J=7.0Hz,1H), 4.24(m,2H), 4.49(m,2H), 5.53(dd,J=5.9,15.5Hz,1H), 5.82(dt,J=15.6,6.7Hz,1H), 6.58(d,J=7.4Hz,1H), 7.51(m,2H), 7.62(m,1H), 7.85(m,1H), 8.31(s,1H)

実施例 7 2 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 1.29(t,J=7.1Hz,3H), 2.02(m,2H), 3.20(bs,1H), 3.39(d,J=5.1Hz,2H), 4.05-4.25(m,3H), 4.23(q,J=7.2Hz,2H), 4.45(dd,J=6.2,11.1Hz,1H), 5.31(m,1H), 5.45(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.26(d,J=6.7Hz,1H)

実施例 7 3

4-(メチルチオ)アニリン(56mg,0.4mmol)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(109mg,0.50mmol)を加え、次いでN,N-ジメチルアミノピリジン(49mg,0.4mmol)を加えた後、室温で30分間攪拌した。この反応液に、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(48

mg,0.10mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。この反応液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[4-(メチルチオ)アニリノカルボニル]-2-N-イソブチリル-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(30mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s,3H), 0.03(s,3H), 0.87(t,J=6.7Hz,3H), 0.90(s,9H), 1.09(d,J=6.9Hz,3H), 1.11(d,J=6.9Hz,3H), 1.12-1.55(m,22H), 1.92-2.12(m,2H), 2.31(m,1H), 2.45(s,3H), 4.10-4.30(m,3H), 4.48(m,1H), 5.41(dd,J=6.2,15.5Hz,1H), 5.67(dt,J=15.5,6.7Hz,1H), 5.85(d,J=8.1Hz,1H), 6.95(s,1H), 7.15-7.40(m,4H)

ここで得られた化合物(30mg,0.046mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(1M溶液として0.5ml)を加え、同温度下5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[4-(メチルチオ)アニリノカルボニル]-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(14mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.81(t,J=6.3Hz,3H), 1.02(d,J=6.7Hz,3H), 1.05(d,J=6.9Hz,3H), 0.90-1.40(m,22H), 1.84-2.05(m,2H), 2.32(m,1H), 3.20(s,3H), 3.95-4.38(m,4H), 5.39(dd,J=6.2,15.3Hz,1H), 5.68(dt,J=15.3,6.6Hz,1H), 6.65(d,J=7.9Hz,1H), 7.15(d,J=8.6Hz,2H), 7.27(d,J=8.6Hz,2H)

MS(SIMS)m/e : 535(M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄S(534)

実施例 7 5

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.90mg,1.8mmol)をジメチルスルホキシド(12ml)とテトラヒドロフラン(12ml)の混合溶媒に溶かし、トリエチルアミン(6ml)を加えた後、氷冷した。この溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(2.84g,18mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ホルミル-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(アルデヒド体)(0.80g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s,3H), 0.01(s,3H), 0.86(s,9H), 0.89(t,3H), 1.23(s,9H), 1.23-1.38(m,22H), 2.08(m,2H), 4.48-4.57(m,2H), 5.67(dd,J=6.0,15.4Hz,1H), 5.89(dt,J=15.2,7.0Hz,1H), 6.52(d,J=6.1Hz,1H), 9.71(s,1H)

ここで得られたアルデヒド体(0.86g,1.8mmol)及び塩酸ヒドロキシリルアミン(0.47g,6.7mmol)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.16g,9.0mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ヒドロキシイミノメチル-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(ヒドロキシリルイミン体)(0.88g)を得た。

ここで得られたヒドロキシリルイミン体(3.18g,6.2mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶かし、氷冷下、無水酢酸(0.70ml)、ピリジン(0.70ml,8.7mmol)を順次加え、20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[1-アセトキシイミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(アセトキシリミン体)(2.53g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.01(s,3H), 0.04(s,3H), 0.88(s,9H), 0.88(t,3H), 1.21(s,9H), 1.21-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 2.16(s,3H), 4.40(m,1H), 4.66(m,1H), 5.43(dd,J=6.7,15.5Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.8Hz,1H), 6.34(d,J=7.3Hz,1H), 7.75(d,J=4.6Hz,1H)

ここで得られたアセトキシリミン体(2.53g,4.6mmol)のエタノール(200ml)溶液に、モリブデン酸(5.48g,37.5mmol)を加えた後、-30℃冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(4.79g,127mmol)を加え、0℃まで昇温し、同温度にて48時間攪拌した。反応液に10%アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[1-アミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(アミン体)(1.32g)を得た。

次に、4-ジメチルアミノピリジン(73mg,0.6mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.15mg,0.7mmol)を加え、次いで4-ピリジルメチルアミン(6

5mg,0.6mmol)を加えた後、室温で30分間攪拌した。この反応液に先の反応で得られたアミン体(99mg,0.2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[[3-(4-ピリジルメチル)ウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(ウレイド体)(94mg)を得た。

ここで得られたウレイド体(93mg,0.15mmol)をテトラヒドロフラン(1.8ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(1M溶液として1.8ml)を加え、同温度下20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[[3-(4-ピリジルメチル)ウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(94mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.12(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.02(m,2H), 3.27(dt,J=4.9,14.4Hz,1H), 3.50(m,1H), 3.87(m,1H), 4.10(m,1H), 4.35(m,1H), 5.46(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.58(bs,1H), 5.64(bs,1H), 5.73(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.65(d,J=6.4Hz,1H), 7.19(d,J=4.6Hz), 8.51(bs,1H)

MS(SIMS)m/e : 517(M+H)⁺ C₃₀H₅₂N₄O₃(516)

実施例7 6～7 8

実施例7 5の方法と同様にして実施例7 6～7 8の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例7 6の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=7.1Hz,3H), 1.19(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.04(m,2H), 3.25(m,1H), 3.50(m,1H), 3.72(bs,1H), 3.91(m,1H), 4.11(m,1H), 4.59(bs,2H), 5.28(bs,1H), 5.47(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.75(dt,J=15.4,6.8Hz,1H), 6.61(bs,1H)

MS(SIMS)m/e : 426(M+H)⁺ C₂₄H₄₇N₃O₃(425)

実施例7 7の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.8Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 2.76(d,J=4.9Hz,1H), 3.25(dt,J=14.4,4.9Hz,1H), 3.54(m,1H), 3.90(m,1H), 4.02(m,1H), 4.09(m,1H), 4.59(bs,1H), 4.96(t,J=5.9Hz,1H), 5.47(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.74(dt,

$J=15.4, 6.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.71(\text{d}, J=6.5\text{Hz}, 1\text{H})$

$\text{MS} (\text{SIMS})\text{m/e} : 462(\text{M}+\text{Na})^+ \quad \text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_3 (439)$

実施例 7 8 の化合物

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) : 0.88(\text{t}, J=6.8\text{Hz}, 3\text{H}), 1.18(\text{s}, 9\text{H}), 1.20-1.40(\text{m}, 22\text{H}), 1.37(\text{J}=7.1\text{Hz}, 3\text{H}), 2.01(\text{m}, 2\text{H}), 3.36(\text{dt}, J=14.5, 4.9\text{Hz}, 1\text{H}), 3.56(\text{m}, 1\text{H}), 3.94(\text{m}, 1\text{H}), 4.17(\text{m}, 1\text{H}), 4.34(\text{m}, 2\text{H}), 5.50(\text{dd}, J=6.4, 15.5\text{Hz}, 1\text{H}), 5.77(\text{dt}, J=15.0, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}), 6.01(\text{bs}, 1\text{H}), 6.58(\text{d}, J=7.2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.68(\text{bs}, 1\text{H}), 7.95(\text{d}, J=8.7\text{Hz}, 1\text{H})$

$\text{MS} (\text{SIMS})\text{m/e} : 596(\text{M}+\text{Na})^+ \quad \text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_5 (573)$

実施例 7 9

(1'S, 2'R, 3'E)-N-[1-アミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド（アミン体）(99mg, 0.2mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液にピリジン(31mg, 0.4mmol)を加え、-78°C冷却下クロロチオノギ酸フェニル(41 μl , 0.3mmol)を滴下後、1時間かけて-20°Cまで加温した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(フェノキシチオカルボニルアミノメチル)-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(42mg)を得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) : 0.09(\text{s}, 3\text{H}), 0.88(\text{t}, J=7.1\text{Hz}, 3\text{H}), 0.94(\text{s}, 9\text{H}), 1.22(\text{s}, 9\text{H}), 1.20-1.43(\text{m}, 22\text{H}), 2.06(\text{m}, 2\text{H}), 3.78-3.92(\text{m}, 2\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 4.34(\text{m}, 1\text{H}), 5.46(\text{dd}, J=6.6, 15.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.76(\text{dt}, J=15.4, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}), 6.32(\text{d}, J=7.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.04(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.89(\text{m}, 1\text{H})$

ここで得られた化合物(86mg, 0.14mmol)をジメチルスルホキシド(1 ml)に溶かした後、4-ピリジルメチルアミン(15 μl)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[[3-(4-ピリジルメチル)チオウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド（チオウレイド体）(61mg)を得た。

ここで得られたチオウレイド体(60mg,0.10mmol)をテトラヒドロフラン(1.1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液,1.1ml)を加え、氷冷下6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[[3-(4-ピリジルメチル)チオウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(35mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.15(s,9H), 1.20-1.43(m,22H), 2.07(m,2H), 3.65(m,1H), 3.90(bs,1H), 4.23(m,1H), 4.76(bs,2H), 5.50(dd,J=6.4,15.3Hz,1H), 5.81(dt,J=15.2,6.9Hz,1H), 6.44(bs,1H), 7.26(m,2H), 8.54(d,J=5.6Hz,2H)
MS (SIMS)m/e : 533(M+H)⁺ C₃₀H₅₂N₄O₂S(532)

実施例80

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(40mg,0.08mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶かし、-78℃冷却下ピリジン(66mg,0.83mmol)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(26mg,0.13mmol)を加え、1時間かけて-20℃まで昇温した。この反応液に4-(tert-ブキシカルボニルアミノ)アニリン(87mg,0.42mmol)を滴下し、1時間かけて室温に昇温した。反応液は室温で13時間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を1M塩酸、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[[4-(tert-ブキシカルボニルアミノ)フェニル]アミノカルボニル]-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s,3H), 0.30(s,3H), 0.87(t,J=6.7Hz,3H), 0.90(s,9H), 1.09(d,J=6.9Hz,3H), 1.10(d,J=6.9Hz,3H), 1.15-1.42(m,22H), 1.50(s,9H), 1.92-2.09(m,2H), 2.30(m,1H), 4.05-4.28(m,3H), 4.48(m,1H), 5.42(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.67(dt,J=15.4,6.7Hz,1H), 5.86(d,J=7.8Hz,1H), 6.46(s,1H), 6.81(s,1H), 7.20-7.33(m,4H)

ここで得られた化合物(13mg,0.02mmol)を酢酸エチル(0.7ml)に溶かし、氷冷下4M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.3ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応液は

減圧で濃縮し、残留物を薄層クロマトグラフィーで精製し、1-O-[(4-アミノフェニル)アミノカルボニル]-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(8mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃CD) δ (ppm) : 0.79(t,J=6.4Hz,3H), 1.01(d,J=6.8Hz,3H), 1.02(d,J=6.9Hz,3H), 1.00-1.40(m,22H), 1.82-2.10(m,2H), 2.30(m,1H), 3.92-4.30(m,4H), 5.37(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.65(dt,J=15.4,6.2Hz,1H), 6.58(d,J=8.4Hz,2H), 6.74(bs,1H), 7.07(d,J=8.4Hz,2H), 8.20(s,1H)

MS (SIMS)m/e : 504(M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(503)

実施例 8 1

1-O-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(40mg)のクロロホルム(1ml)溶液に、炭酸水素カリウム(0.5g)を加え、次いでヨウ化メチル(0.5ml)を加え、室温で16時間攪拌した。析出物をろ過した後、濃縮し 1-O-[[3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン ヨウ素塩(28mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.6Hz,3H), 1.20(s,9H), 1.20-1.44(m,22H), 2.02(m,2H), 2.13(m,2H), 3.38(s,9H), 3.38(m,1H), 3.56(bs,1H), 3.84(m,2H), 4.17(m,2H), 4.26(m,1H), 4.31(dd,J=5.6,11.1Hz,1H), 5.48(dd,J=6.8,15.4Hz,1H), 5.80(dt,J=15.2,6.8Hz,1H), 6.25(m,1H), 6.36(d,J=8.5Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 526(M-127)⁺ C₃₀H₆₀IN₃O₄(654)

実施例 8 2

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.20g, 0.4mmol)をジクロロメタン(8ml)に溶かし、-78℃に冷却した。この溶液に、ピリジン(320μl, 4.0mmol)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(58μl, 0.48mmol)を加え、1時間かけて-20℃まで昇温した。2-アミノエタノール(340μl, 4.0mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を加えた後、4時間かけて室温まで昇温した。反応液は1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマト

グラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.22g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s,3H), 0.04(s,3H), 0.87(t,J=6.7Hz,3H), 0.90(s,9H), 1.17(s,9H), 1.12-1.47(m,22H), 1.92-2.11(m,2H), 3.08-3.50(m,3H), 3.65(m,1H), 3.78(m,1H), 4.10-4.35(m,4H), 5.24(t,J=5.4Hz,1H), 5.39(dd,J=6.5,15.4Hz,1H), 5.66(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.12(m,1H)

ここで得られた化合物(80mg,0.14mmol)をジクロロメタン(3ml)に溶かした後、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(17mg,0.14mmol)を加え、-78°Cに冷却した。この反応液にピリジン(0.1ml)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(20μl,0.17mmol)を加えた。反応液は1時間かけて-20°Cまで昇温した。反応液に25%アンモニア水(1.4ml)を加え、2時間かけて室温まで戻した。反応液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[(2-(カルバモイルオキシ)エチル)アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(80mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -0.02(s,3H), 0.01(s,3H), 0.86(t,J=6.8Hz,3H), 0.87(s,9H), 1.14(s,9H), 1.12-1.44(m,22H), 1.90-2.08(m,2H), 3.28-3.52(m,2H), 4.00-4.26(m,5H), 4.39(m,1H), 4.98(bs,2H), 5.30(t,J=5.6Hz,1H), 5.38(dd,J=5.6,15.4Hz,1H), 5.64(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 6.09(d,J=7.8Hz,1H)

ここで得られた化合物(50mg,0.08mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、1.1ml)を加え、同温度下2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[(2-(カルバモイルオキシ)エチル)アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.10-1.42(m,22H), 1.16(s,9H), 1.90-2.10(m,2H), 3.33-3.48(m,2H), 3.75(m,1H), 4.00-4.28(m,5H), 4.39(dd,J=6.9,11.1Hz,1

H), 5.01(bs, 2H), 5.43(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.33(d, J=7.3Hz, 1H)

MS (SIMS)m/e : 514(M+H)⁺ C₂₇H₅₁N₃O₆ (513)

実施例 8 3, 8 4

実施例 8 2 の方法と同様にして実施例 8 3 及び 8 4 の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例 8 3 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.82(m, 2H), 2.02(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.55(d, J=5.3Hz, 1H), 4.03-4.22(m, 5H), 4.41(dd, J=7.5, 11.8Hz, 1H), 4.75(bs, 2H), 5.23(m, 1H), 5.47(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.73(dt, J=15.3, 6.6Hz, 1H), 6.34(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS)m/e : 528(M+H)⁺ C₂₈H₅₃N₃O₆ (527)

実施例 8 4 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.14(d, J=6.9Hz, 6H), 1.18-1.45(m, 22H), 1.72-1.90(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.90(s, 6H), 3.17-3.33(m, 2H), 3.54(d, J=5.1Hz, 1H), 4.00-4.16(m, 3H), 4.16(t, J=5.9Hz, 2H), 4.42(dd, J=6.4, 11.4Hz, 1H), 5.27(t, J=6.1Hz, 1H), 5.43(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.41(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS)m/e : 542(M+H)⁺ C₂₉H₅₅N₃O₆ (541)

実施例 8 5

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.23mg, 0.45mmol)をテトラヒドロフラン(7 ml)に溶かし、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(20mg, 0.16mmol)及びイソシアノト酢酸エチル(0.11mg, 0.9mmol)を加え、60°Cにて20時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残留物をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン 1 M 溶液、3 ml)を加え、同温度下 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-(エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.20g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.7Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 1.29(t,J=7.1Hz,3H), 2.02(m,2H), 3.39(d,J=5.1Hz,1H), 3.42(d,J=5.5Hz,2H), 4.05-4.25(m,3H), 4.23(q,J=7.2Hz,2H), 4.45(dd,J=6.2,11.1Hz,1H), 5.31(m,1H), 5.45(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.26(d,J=6.7Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 513(M+H)⁺ C₂₈H₅₂N₂O₆(512)

ここで得られた化合物(0.20g,0.39mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶かした後、2M水酸化ナトリウム水(2.8ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2M塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-(カルボキシルメチルアミノカルボニル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.18g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.18(s,9H), 1.20-1.40(m,22H), 2.03(m,2H), 3.80-4.10(m,2H), 4.10-4.60(m,4H), 5.45(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.76(dt,J=15.4,6.6Hz,1H), 5.76(m,1H), 6.31(d,J=7.5Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 507(M+Na)⁺ C₂₆H₄₈N₂O₆(484)

実施例 8 6 ~ 9 3

実施例 8 5 の方法と同様にして実施例 8 6 ~ 9 3 の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例 8 6 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.3Hz,3H), 1.16(s,9H), 1.18-1.42(m,22H), 1.42-1.76(m,4H), 1.93-2.10(m,2H), 2.35(t,J=6.7Hz,2H), 3.05-3.24(m,2H), 3.98-4.27(m,3H), 4.38(dd,J=7.2,11.1Hz,1H), 5.34(t,J=5.6Hz,1H), 5.42(dd,J=6.2,15.4Hz,1H), 5.72(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.43(d,J=7.2Hz,1H)

MS (SIMS)m/e : 527(M+H)⁺ C₂₉H₅₄N₂O₆(526)

実施例 8 7 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.83(t,J=6.2Hz,3H), 1.05(d,J=6.5Hz,3H), 1.08(d,J=6.5Hz,3H), 1.08-1.50(m,22H), 1.90-2.08(m,2H), 2.34(m,1H), 4.07-4.40(m,4H), 5.43(dd,J=6.3,15.4Hz,1H), 5.72(dt,J=15.4,6.5Hz,1H), 6.53(d,J=7.9Hz,1H), 7.43(d,J=8.7H

z,2H),7.94(d,J=8.7Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 533(M+H)⁺ C₃₀H₄₈N₂O₆(532)

実施例 8 8 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H),1.10(d,J=6.9Hz,3H),1.12(d,J=6.9Hz,3H),1.18-1.41(m,22H),1.95-2.05(m,2H),2.39(m,1H),4.15(m,1H),4.18-4.27(m,2H),4.36(m,1H),5.48(dd,J=6.6,15.4Hz,1H),5.76(dt,J=15.4,6.7Hz,1H),7.37(dd,J=7.5,7.7Hz,1H),7.73(d,J=7.7Hz,2H),7.97(s,1H)

M S (SIMS)m/e : 533 (M+H)⁺ C₃₀H₄₉N₂O₆(532)

実施例 8 9 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H),1.08-1.50(m,22H),1.14(d,J=6.8Hz,6H),1.88-2.14(m,2H),2.44(m,1H),4.13-4.58(m,4H),5.50(dd,J=6.4,15.4Hz,1H),5.78(dt,J=15.4,6.4Hz,1H),6.41(d,J=7.4Hz,1H),7.02(m,1H),7.51(m,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),8.34(d,J=8.3Hz,1H),10.72(s,1H)

M S (CI)m/e : 533 (M+H)⁺ C₃₀H₄₈N₂O₆(532)

実施例 9 0 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.84(t,J=6.3Hz,3H),1.06(d,J=6.3Hz,3H),1.07(d,J=6.3Hz,3H),1.05-1.43(m,22H),1.88-2.07(m,2H),2.32(m,1H),3.95-4.42(m,6H),5.41(dd,J=6.1,15.4Hz,1H),5.70(dt,J=15.4,6.4Hz,1H),6.21(bs,1H),6.44(d,J=7.0Hz,1H),7.29(d,J=8.2Hz,2H),7.95(d,J=8.2Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 547 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆(546)

実施例 9 1 の化合物

¹H - N M R (500MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H),1.10(d,J=6.8Hz,3H),1.12(d,J=6.7Hz,3H),1.19-1.40(m,16H),1.95-2.08(m,2H),2.36(m,1H),4.07-4.22(m,2H),4.27-4.45(m,4H),5.45(dd,J=6.5,15.3Hz,1H),5.74(dt,J=15.3,6.8Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),8.00(d,J=8.0Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 505 (M+H)⁺ C₂₈H₄₄N₂O₆(504)

実施例 9 2 の化合物

¹H - N M R (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.6Hz,3H),1.22(s,9H),1.20-1.40(m,22H),2.

06(m,2H),3.42-3.66(m,2H),4.03(m,1H),4.27(m,1H),5.53(dd,J=6.5,15.4Hz,1H),5.83(dt,J=15.4,6.6Hz,1H),6.43(bs,1H),6.57(d,J=7.1Hz,1H),7.63(d,J=8.5Hz,1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),8.55(bs,1H),12.0(bs,1H)

MS (SIMS)m/e : 546(M+H)⁺ C₃₁H₅₁N₃O₅(545)

実施例9 3の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86(t,J=6.7Hz,3H),1.07(s,9H),1.20-1.40(m,22H),1.96(m,2H),2.05-2.12(m,2H),3.73(m,1H),3.93(m,1H),5.02(bs,1H),5.39(dd,J=6.5,15.4Hz,1H),5.59(dt,J=15.3,6.7Hz,1H),5.65(bs,2H),5.88(t,J=5.7Hz,1H),6.95(d,J=8.5Hz,1H),7.21(s,2H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.39(s,1H)

MS (SIMS)m/e : 560(M+H)⁺ C₃₁H₅₃N₅O₄(559)

実施例9 4

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(参考例5の化合物)(1.2g,2.5mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)に溶かし、イミダゾール(1.4g,20mmol)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.88g,5.8mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(1.5g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.87(t,J=6.6Hz,3H),0.88(s,9H),1.07-1.45(m,22H),1.19(s,9H),1.42(s,9H),1.93-2.09(m,2H),3.85(m,1H),4.04-4.30(m,3H),4.64(d,J=9.3Hz,1H),5.39(dd,J=6.6,15.5Hz,1H),5.65(dt,J=15.5,6.5Hz,1H)

ここで得られた化合物(1.3g,2.2mmol)を脱水メタノール(16ml)に溶かし、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.50g,3.3mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(1.1g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.02(s,3H),0.07(s,3H),0.87(t,J=6.8Hz,3H),0.89(s,9H),1.10-1.48(m,22H),1.45(s,9H),1.94-2.10(m,2H),3.00(d,J=9.6Hz,1H),3.44(m,1H),3.5

6(m,1H),4.03(m,1H),4.47(m,1H),5.34(d,J=7.7Hz,1H),5.44(dd,J=6.1,15.5Hz,1H),5.71(dt,J=15.5,6.6Hz,1H)

ここで得られた化合物(0.15g,0.29mmol)をジクロロメタン(6 ml)に溶かした後、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(35mg,0.29mmol)を加え、-78°C冷却下クロロギ酸トリクロロメチル(86mg,0.44mmol)を加えた後、1時間かけて-20°Cまで昇温した。この反応液に、25%アンモニア水(1 ml)を滴下し、3時間かけて室温まで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.15g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : -0.01(s,3H), 0.03(s,3H), 0.82-0.93(m,9H), 0.87(s,9H), 1.13-1.52(m,22H), 1.43(s,9H), 1.92-2.09(m,2H), 3.77(bs,1H), 4.05-4.30(m,3H), 4.62-4.85(bs,3H), 5.38(dd,J=6.6,15.4Hz,1H), 5.65(dt,J=15.4,6.6Hz,1H)

ここで得られた化合物(0.13g,0.24mmol)をテトラヒドロフラン(1.2ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、2.0ml)を加え、同温度下6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.15g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.4Hz,3H), 1.05-1.42(m,22H), 1.44(s,9H), 1.95-2.11(m,2H), 2.73(bs,1H), 3.86(bs,1H), 4.04-4.18(m,2H), 4.34(dd,J=6.0,11.5Hz,1H), 4.67(bs,2H), 4.89(bs,1H), 5.48(dd,J=6.6,15.0Hz,1H), 5.74(dt,J=15.0,6.0Hz,1H)

MS(SIMS)m/e : 443(M+H)⁺ C₂₄H₄₆N₂O₅(442)

実施例9 5

実施例9 4の方法と同様にして実施例9 5の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.86(t,J=6.4Hz,3H), 1.11-1.48(m,22H), 1.41(s,9H), 1.92-2.10(m,2H), 3.17(bs,1H), 3.87(m,1H), 4.05-4.42(m,5H), 5.00(d,J=8.3Hz,1H), 5.47(dd,

$J=6.4, 15.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.66(\text{bs}, 1\text{H}), 5.72(\text{dt}, J=15.4, 6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, J=5.9\text{Hz}, 2\text{H}), 8.52(\text{d}, J=5.9\text{Hz}, 2\text{H})$

MS (SIMS)m/e : 534 ($M+H$)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₅ (533)

実施例 9 6

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(20mg)に、氷冷下トリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物に4M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.5ml)を加え、減圧下で濃縮し、1-O-カルバモイル-D-エリスロ-スフィンゴシン塩酸塩(12mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.84(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.43(m, 22H), 1.93-2.11(m, 2H), 3.37(m, 1H), 4.10(dd, $J=8.9, 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.29(dd, $J=3.4, 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.41(m, 1H), 5.39(dd, $J=6.2, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.83(dt, $J=15.2, 6.8\text{Hz}$, 1H)

MS (SIMS)m/e : 343($M+H$)⁺ C₁₉H₃₈N₂O₃ (342)

実施例 9 7, 9 8

実施例 9 6 の方法と同様にして実施例 9 7 及び 9 8 の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例 9 7 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.79(t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.42(m, 22H), 1.88-2.06(m, 2H), 3.37(m, 1H), 4.13(m, 1H), 4.22-4.40(m, 2H), 4.50(bs, 2H), 5.35(dd, $J=6.4, 15.3\text{Hz}$, 1H), 5.79(dt, $J=15.3, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 8.64(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H)

MS (SIMS)m/e : 434($M+H$)⁺ C₂₅H₄₃N₃O₃ (433)

実施例 9 8 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.03-1.42(m, 22H), 1.88-2.07(m, 2H), 3.53(m, 1H), 4.20-4.60(m, 3H), 5.41(dd, $J=6.6, 15.4\text{Hz}$, 1H), 5.28(dt, $J=15.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.30(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 7.97(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

MS (CI)m/e : 453($M+H$)⁺ C₂₅H₄₁ClN₂O₃ (452)

実施例 9 9

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-[(4

-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(46mg)に、氷冷下トリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応混合物は減圧下濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフランに溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(15mg)とN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(19mg)を加え、氷冷下トリエチルアミン(35mg)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21mg)のクロロホルム(1 ml)溶液を加え、室温に昇温しながら3時間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -0.01(s,3H), 0.02(s,3H), 0.86(t,J=6.8Hz,3H), 0.88(s,9H), 1.10-1.50(m,22H), 1.42(s,9H), 1.88-2.02(m,2H), 3.67(dd,J=5.5,16.8Hz,1H), 3.82(dd,J=6.3,16.8Hz,1H), 4.06-4.28(m,4H), 4.34(d,J=6.2Hz,2H), 5.09(bt,1H), 5.38(dd,J=6.1,15.3Hz,1H), 5.50-5.75(m,2H), 6.35(d,J=7.2Hz,1H), 7.19(d,J=5.9Hz,2H), 8.53(d,J=5.9Hz,2H)

ここで得られた化合物(22mg)をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、0.5ml)を加えた後、同温度下4時間、次いで室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(17mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.4Hz,3H), 1.10-1.48(m,22H), 1.42(s,9H), 1.91-2.10(m,2H), 3.28(bs,1H), 3.63-3.86(m,2H), 4.04-4.40(m,6H), 5.30(bt,1H), 5.45(dd,J=5.7,15.4Hz,1H), 5.74(dt,J=15.4,5.7Hz,1H), 5.87(t,J=6.1Hz,1H), 6.78(d,J=6.8Hz,1H), 7.13-7.23(m,2H), 8.49-8.59(m,2H)

M S (SIMS)m/e : 591(M+H)⁺ C₃₂H₅₄N₄O₆(590)

実施例 100

氷冷下、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(12mg)にトリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物に4M塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮した後、残留物を薄層クロマトグラフィーで精製し、2-N-グリシル-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(8mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.19-1.41(m,22H), 1.98-2.07(m,2H), 3.69-3.83(m,2H), 3.93(m,1H), 4.16-4.28(m,2H), 4.43(m,1H), 4.46(d,J=17.9Hz,1H), 4.65(d,J=17.9Hz,1H), 5.47(dd,J=6.4,15.3Hz,1H), 5.77(dt,J=15.3,6.7Hz,1H), 8.05(d,J=6.0Hz,2H), 8.74(d,J=6.0Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 491(M+H)⁺ C₂₇H₄₆N₄O₄(490)

実施例 101, 102

実施例 100 の方法と同様にして実施例 101 及び 102 の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例 101 の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.85(t,J=6.4Hz,3H), 1.12-1.47(m,22H), 1.39(s,3H), 1.42(s,9H), 1.47(s,3H), 1.89-2.08(m,2H), 3.91(bs,1H), 4.05-4.38(m,6H), 5.08(s,1H), 5.42(d,d,J=6.1,15.4Hz,1H), 5.72(dt,J=15.4,6.1Hz,1H), 5.93(t,J=6.0Hz,1H), 6.83(d,J=7.7Hz,1H), 7.19(d,J=5.9Hz,2H), 8.50(d,J=5.9Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 619(M+H)⁺ C₃₄H₅₈N₄O₆(618)

実施例 102 の化合物

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.85(t,J=6.3Hz,3H), 1.10-1.40(m,22H), 1.43(s,3H), 1.48(s,3H), 1.85-2.02(m,2H), 3.85-4.10(m,3H), 4.28-4.50(m,3H), 5.36(dd,J=4.2,15.0Hz,1H), 5.89(dt,J=15.0,6.3Hz,1H), 7.85(d,J=6.1Hz,2H), 7.92(d,J=5.7Hz,1H), 8.12(d,J=7.1H

z,1H),8.27(bs,3H),8.82(d,J=5.7Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 519(M+H)⁺ C₂₉H₅₀N₄O₄(518)

実施例 1 0 3

2-N-(tert-ブトキカルボニル)-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(65mg,0.11mmol)を氷冷し、トリフルオロ酢酸(1ml)を加え、同温度下1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、氷冷下トリエチルアミン(23mg,0.23mmol)を加え、次いで塩化グリオキシル酸エチル(14mg,0.1mmol)を滴下し、同温度下2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸 エチルエステル(23mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t,J=6.2Hz,3H),1.10-1.42(m,22H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.90-2.10(m,2H),3.00(bs,1H),4.12-4.48(m,8H),5.40-5.58(m,2H),5.76(dt,J=15.2,6.5Hz,1H),7.19(d,J=5.6Hz,2H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),8.52(d,J=5.6Hz,2H)

M S (SIMS)m/e : 534(M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₃O₆(533)

実施例 1 0 4

(1'S,2'R,3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸 エチルエステル(実施例1 0 3の化合物)(18mg,0.034mmol)をメタノール(1.5ml)とテトラヒドロフラン(1ml)の混合溶媒に溶かし、2M水酸化ナトリウム水を加え、室温で45分間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、pH4.0に調整した後、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒で抽出した後、不溶物をろ過して除いたろ液を減圧下濃縮し、(1'S,2'R,3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸(10mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.85(t,J=6.9Hz,3H),1.05-1.46(m,22H),1.85-2.02(m,2H),3.86-4.11(m,3H),4.26-4.45(m,3H),5.30(bt,1H),5.35(dd,J=6.3,15.4Hz,1H),5.56

(dt, $J=15.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.69(bs, 2H), 7.92(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.54(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.73(bs, 2H), 13.40(bs, 1H)

M S (SIMS)m/e : 507(M+H)⁺ C₂₇H₄₃N₃O₆(505)

試験例 [中性スフィンゴミエリナーゼ阻害試験]

(酵素調製)

スフィンゴミエリナーゼの酵素源としてラット大脳を用い、ミクロソーム画分を以下の様に調製した。10匹のウイスター雄性ラット(4週齢)を断頭後、全脳を摘出した。更に小脳を除去し、予め4℃に冷却したバッファーA(10%ショ糖、20mM Hepes-KOH(pH7.4)、20unit/mlアプロチニン、0.1mM PMSF、10μg/mlロイペプチド)120mlを加え、4℃冷却下、ホモジナイザーを用いて、脳細胞を破碎した。次に細胞破碎液を4℃冷却下、600×g、10分間の遠心分離を行い、その上清を更に12,000×gで15分間の遠心分離を行った。最後に得られた上清を100,000×gで60分間の超遠心分離を行い、その沈殿物をミクロソーム画分とした。この画分を更に、バッファーB(10%ショ糖、20mM Hepes-KOH(pH7.4)、40unit/mlアプロチニン、0.2mM PMSF、20μg/mlロイペプチド)5mlに再懸濁し、-80℃で凍結保存し、使用時にバッファーC(20mM Hepes-KOH(pH7.4)-2 mM MgCl₂)で蛋白質濃度2mg/mlになるように調整した。

(基質溶液の調製)

26.5mgのスフィンゴミエリン(牛、脳；シグマ社製)を10w/v%トリトンX 375μlで溶解後、バッファーC 14.6mlを添加してスフィンゴミエリン溶液とした。新たに、400μlのN-メチル-¹⁴C-スフィンゴミエリン(牛、48mCi/mmol, 25μCi/ml；アマシャム社製)の溶媒を乾固し、残渣をエタノール50μlに再度溶解し、前述の12mlのスフィンゴミエリン溶液を加え、基質溶液とした。

(試験方法)

スフィンゴミエリナーゼ反応は、検体のジメチルスルホキシド溶液10μl、バッファーD(20mM Hepes-KOH(pH7.4)-2 mM MgCl₂、0.08w/v%トリトンX)70μl、酵素溶液10μl、基質溶液 10μlを混合後、37℃、3時間インキュベーションするこ

とにより行った。反応終了後、クロロホルム：メタノール(2:1、v/v)を500 μ l加えて抽出操作を施し、得られた水層より150 μ lを2 mlのアクアゾール2と混和して、反応生成物である¹⁴C-ホスホリルコリンを測定した。スフィンゴミエリナーゼ活性は酵素無添加の場合の測定値を差し引いた値として計算した。

その結果を表2に示した。

表2

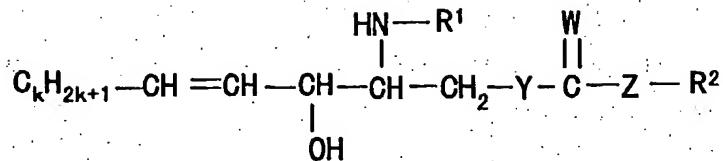
実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
1	3.7	38	5.5
3	4.9	42	6.7
4	4.1	43	1.8
7	7.9	55	6.8
8	3.7	59	6.6
9	2.0	60	4.6
10	6.2	64	3.5
12	3.9	65	4.9
13	5.0	66	6.1
14	2.1	68	5.8
15	3.6	75	2.9
16	8.4	76	5.4
17	1.0	77	4.7
18	7.1	80	2.0
20	7.0	81	8.7
21	8.2	82	1.6
22	0.6	83	1.1
23	1.2	84	8.5
24	1.8	86	2.1
25	6.9	87	1.9
26	0.6	88	5.3
27	3.7	90	2.0
28	8.9	91	5.0
29	2.3	92	3.6
30	1.7	93	4.3
31	7.4		
33	8.5		
35	6.2		

産業上の利用可能性

本発明の新規スフィンゴシン誘導体は、脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防薬、治療薬として使用できる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、R¹は水素原子、C₂₋₂₀アルカノイル基、ベンゾイル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ基」で置換されたベンゾイル基、C₄₋₈シクロアルキルカルボニル基、C₂₋₂₀アルコキシカルボニル基、式—COC(R³)₂NHR⁴（式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基であり、R⁴は水素原子又はC₂₋₅アルコキシカルボニル基である。）で示される基又は式—COCO₂R³（式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基である。）で示される基であり、R²は水素原子、C₁₋₈アルキル基、式—(CH₂)_nR⁵（式中、R⁵は水酸基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニル基、カルバモイルオキシ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基、フェニル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ基」で置換されたフェニル基、ピリジル基、C₁₋₅アルコキシ基で置換されたピ

リジル基、ピラジル基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、キノリル基又は1H-インダゾリル基であり、nは0～5の整数である。)で示される基又は式-SO_mR⁶ (式中、R⁶はフェニル基又は「ハロゲン原子、C_{1～5}アルキル基、水酸基、C_{1～5}アルコキシ基、C_{2～5}アルカノイル基、カルボキシル基、C_{2～5}アルコキシカルボニル基、アミノ基、C_{1～5}アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C_{2～5}アルカノイルアミノ基、C_{2～5}アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC_{1～5}アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、C_{1～5}アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又はC_{1～5}アルキルチオ基」で置換されたフェニル基であり、mは0、1又は2である。)で示される基であり、ZはNR⁷ (ここで、R⁷は水素原子、水酸基又はC_{1～5}アルキル基である。)であり、Yは酸素原子又はNR⁸ (R⁸は水素原子、水酸基又はC_{1～5}アルキル基である。)であり、Wは酸素原子又は硫黄原子であり、kは1～20の整数である。]で表わされるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

2. 一般式(I)において、R¹がイソブチリル基又はピバロイル基であり、Yが酸素原子であり、ZがNHであり、kが13である請求項1に記載のスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

3. 一般式(I)において、R¹がイソブチリル基又はピバロイル基であり、Y及びZがNHであり、kが13である請求項1に記載のスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

4. 請求の範囲1記載の化合物を有効成分とする、脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防または治療薬。

5. 請求の範囲 1 記載の化合物による、脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防または治療方法。

6. 脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防または治療薬を製造するための、請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07C271/08, 271/12, 271/16, 271/20, 271/22, 271/28, 275/20, 275/42, 311/53, 323/43, C07D213/53, 213/75, C07D231/56, 233/61, 233/64, 241/20, 257/06, 277/46, 285/12, 295/12, A61K31/17, 31/27, 31/41, 31/416, 31/4164, 31/426, Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07C271/08, 271/12, 271/16, 271/20, 271/22, 271/28, 275/20, 275/42, 311/53, 323/43, C07D213/53, 213/75, C07D231/56, 233/61, 233/64, 241/20, 257/06, 277/46, 285/12, 295/12, A61K31/17, 31/27, 31/41, 31/416, 31/4164, 31/426,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 95/21175, A1 (THE LIPOSOME COMPANY, INC.), 10 August, 1995 (10.08.95), Claims; pages 1 to 2 & AU, 9518712, A & EP, 742789, A1 & JP, 9-508900, A & KR, 97700679, A	1, 2, 4, 6 3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
10 January, 2001 (10.01.01)

Date of mailing of the international search report
23 January, 2001 (23.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08229

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 5 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08229

Continuation of A

A61K31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4965, 31/5375,
A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00, A61P37/06

Continuation of B

A61K31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4965, 31/5375,
A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00, A61P37/06

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C271/08, 271/12, 271/16, 271/20, 271/22, 271/28, 275/20, 275/42, 311/53, 323/43, C07D213/53, 213/75, C07D231/56, 233/61, 233/64, 241/20, 257/06, 277/46, 285/12, 295/12, A61K31/17, 31/27, 31/41, 31/416, 31/4164, 31/426, A61K31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4965, 31/5375, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C271/08, 271/12, 271/16, 271/20, 271/22, 271/28, 275/20, 275/42, 311/53, 323/43, C07D213/53, 213/75, C07D231/56, 233/61, 233/64, 241/20, 257/06, 277/46, 285/12, 295/12, A61K31/17, 31/27, 31/41, 31/416, 31/4164, 31/426, A61K31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4965, 31/5375, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/16, 25/28, 29/00, 35/00,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 95/21175, A1 (THE LIPOSOME COMPANY, INC.) 10. 8月. 1995 (10. 08. 95) 特許請求の範囲, 第1-2頁 &AU, 9518712, A &EP, 742789, A1 &JP, 9-508900, A &KR, 97700679, A	1, 2, 4, 6 3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 10. 01. 01	国際調査報告の発送日 23.01.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 爾見 武志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443 4H 9547 

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲5は、人体の治療方法に関するものであるから、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第2ページA. 欄の続き
A61P37/06

第2ページB. 欄の続き
A61P37/06